Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
Baghdad University
College of Science

Some physiological and Histological Effect of Alcoholic Extract *Tribulus terrestris* in diabetic female rabbits

A Thesis
Submitted to the College of Science, University of Baghdad in Partial Fulfillment of the Requirement for M.Sc. Degree in Biology / Zoology

By
Sarah Ghazi Abdulkarim AL-Zorri
B.Sc. Biology/ Baghdad University
(2006)

Supervised by
Assist. Prof.Ferial AL-Mahdawi

2009 1430

₽

(قَالُواْ سُبْحَانَكَ لاَ عِلْمَ لَنَا إِلاَّ مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ)

W

E٣٢ F ïĝ ^î Ñ ĝØ^î‡é‹

الإهداء

الى نور الهدى وشمس الضحى.....

الى من أنار الكون بعد دجى.....

الرسول المصطفى(Õ)

الى الغائب الحاضر.....

الى من زرع في نفسي الطموح....

والدي رحمه الله

الى رمز العطاء وينبوع الحنان....

الى النور الذي اضاء لي دربي......

والدتي يحفظها الله

الى شريك حياتي ورفيق دربي......

زوجي العزيز

الى من هم عوني في الحياة......

أخي وأخواتي

سارÉ

الشكر والتقدير

(قُل إنَ الفَضلَ بِيدِ الله يُؤتيهِ مَن يَشاء واللهُ واسعٌ عَليم) .

صدق الله العلي العظيم

الحمد لله الذي منَّ علينا بنعمة العلم ....

يطيب لي وأنا أنهي كتابة رسالتي أن أتوجه بشكري وامتناني الى الدكتورة الفاضلة فريال عبد المناف المهداوي كلية العلوم/ جامعة بغداد؛ لتفضلها باقتراح موضوع الرسالة ولاشرافها ومتابعتها العلمية والعملية الدؤوبة ورعايتها الكريمة لي طوال مدة الدراسة.

كما اتقدم بشكري واحترامي الخالصين إلى الأستاذ الدكتور علي حسين الموسوي لتعاونه معي في تصنيف النبات. كما اتقدم بشكري الجزيل إلى الاستاذ علي حسين في كلية التربية - جامعة بغداد لتعاونه معي في التحليلات الإحصائية لنتائج البحث، ويسرني ان أتقدم بخالص شكري وتقديري إلى الأستاذة الدكتورة الفاضلة نهلة عبد الرضا البكري من كلية التربية / ابن الهيثم / جامعة بغداد لتعاونها معي في قراءة نتائج الفحص النسجي .

ولا يفوتني ان اشكر منتسبي مركز بحوث التقنيات الاحيائية /جامعة النهرين لحسن المعاملة التي قدموها طوال مدة ارتيادي المركز، و للجهود والمساعدة التي ابدوها بتوفير كل مستلزمات البحث.

ولا يفوتني أن أتقدم بالشكر الجزيل إلى مملكة العلم والعلماء رئاسة قسم علوم الحياة / جامعة بغداد لما تقدمه من مساهمة في رفعة العلم وتطوره.

كما أتقدم بالشكر والتقديرالوافرين إلى زملائي وزميلاتي اجمع من طلبة الدراسات العليا لما ابدوه من روح صادقة في التعاون في قسم علوم الحياة /كلية العلوم / جامعة بغداد. واخيرا اقدم شكري وامتناني الخالصين لعائلتي الكريمة على ما ابدته من صبر وتحمل ولتشجيعهم المستمر لاكمال دراستي و الى جميع الذين اسدوا لي عونا والى كل من شجعني في المواصلة والاستمرارية بهذه المسيرة العلمية.

ساره

الخلاصة

تضمنت الدراسة استخدام (٢٠) انثى من الارانب البالغة ¡ قسمت على اربع مجاميع متساوية جرعت المجموعة الاولى(مجموعة السيطرة) بالمحلول الملحي الفسيولوجي (NaCl%٠.٩) ¡ أما المجموعة الثانية وهي مجموعة الارانب السليمة فجرعت بالمستخلص الكحولي لثمارالقطب بجرعة مقدارها ٢غم/كغم ¡ و حقنت المجموعة الثالثة بـ ١٥٠ ملغم/كغم من مادة الالوكسان لأستحداث داء السكري ثم جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي ¡ جرعت حيوانات المجموعة الرابعة (مجموعة الارانب مصابة بالسكري بوساطة الالوكسان) بالمستخلص بجرعة مقدارها ٢غم/كغم بواقع جرعة في اليوم.واستمرت المعاملة لمدة ٤ اسابيع ،بعدها تم احتساب وزن الجسم لحيوانات التجربة وتم قياس تركيز الكلوكوز ،وقياس مستوى الدهون التي تشمل: الكوليسترول الكلي Total Cholesterol(TC) æالكليسيريدات الثلاثية Trigleceride (TG)،وكوليستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة High density lipoprotein cholesterol (HDL-c)، وكوليسترول الدهني واطيء الكثافة Low density lipoprotein cholesterol(LDL-c) ، وكوليسترول الدهني واطيء الكثافة جداً Very low density lipoprotein cholesterol(VLDL-c) في مصل الدم æقياس فعاليةÃنزيمات Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT) æ Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) æ Creatine Phosphokinase (CPK) في مصل الدم ومجانس الكبد ، كما تم قياس مستوى هرموني T3æT4. وزنت و شرحت الارانب لأستئصل الكبد لغرض تحضير المقاطع النسجية .

أظهرت نتائج التحليل الأحصائي إنخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في معدل وزن الحيوانات المصابة بالسكري وحصول إرتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل وزن الحيوانات المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص قياساً بالمجموعة المصابة ¡ كما لوحظ إرتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل وزن الحيوانات السليمة والمعاملة بالمستخلص ،كما بينت نتائج الدراسة الحالية انعدام الفروق المعنوية ($P>0.05$)بين المجاميع الاربعة في اوزان كبد هذه المجاميع.

أظهرت نتائج التحليل الأحصائي لفحص السكر بالدم حصول إرتفاع معنوي($P<0.05$) في تركيز سكر الكلوكوز بالدم في المجموعة المعاملة بالألوكسان قياساً بمجموعة السيطرة و إنخفاض معنوي (p<٠.٠٥) في تركيزه بعد المعاملة بالمستخلص الكحولي لثمار القطب في كل من الارانب المصابة بالسكر أ والارانب السليمة .
كما اشارت نتائج الدراسة الى حصول إرتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل تركيز كل من : TCæTG æ LDL-c æ VLDL-c مع حصول إنخفاض غير معنوي ($P>0.05$) في معدل تركيز HDL-c في مجموعة الارانب المصابة بالسكري قياساً بتركيزه في مجموعة السيطرة ، وحصول إنخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل تركيز كل من : TC æ TG æ LDL-c æVLDL-c مع حصول ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في معáÏ

تركيز HDL-c في مجموعة الارانب السليمة والمعاملة بالمستخلص قياساً بمجموعة السيطرة و مجموعة الارانب المصابة بالسكري والمعاملة بمستخلص القطب قياساً بالمجموعة المصابة بالسكري.

وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي أيضا حصول إرتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى فعالية انزيمات الكبد لكل من CPK æ¡GPT æ GOT في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري ، وحصول إنخفاض معنوي (P<0.05) في فعالية ألانزيمات CPK æGPT æGOT في مجانس كبد هذه المجموعة قياساً بمجموعة السيطرة.وحصول انخفاض معنوي (P<0.05) في فعالية انزيم CPK æGPT æGOT في مصل دم مجموعة الحيوانات المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص ،في حين لوحظ ارتفاع معنوي (P<0.05) في فعالية Çلانزيمات CPK æGPT æGOT في مجانس كبد هذه المجموعة قياساً بمجموعة الارانب المصابة بالسكري. كما لوحظ حصول إنخفاض غير معنوي(P>0.05) في فعالية انزيم GOT ، وإنخفاض معنوي في فعالية انزيمي CPK æGPT في مصل دم المجموعة السليمة والمعاملة بالمستخلص وانعدام الفروق المعنوية(P>0.05) في فعاليةÃلانزيمات CPK æGPT æGOT في مجانس كبد المجموعة السليمة والمعاملة بالمستخلص قياساً بمجموعة السيطرة .

كما اظهرت نتائج التحليل الاحصائي حصول إنخفاض معنوي(P<0.05) في مستوى هرموني T3 æ T4 في مصل دم المجموعة المصابة بالسكري قياساً بمجموعة السيطرة ،في حين لوحظ إرتفاع غير معنوي (P>0.05) في مستوى هرموني T4 æT3 في مصل دم المجموعة المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص قياساً بالمجموعة المصابة،وكذلك لوحظ انعدام الفروق المعنوية(P>0.05) في مستوى هرموني T3 æ T4 في مصل دم المجموعة السليمة والمعاملة بالمستخلص قياساً بمجموعة السيطرة.

أشارت نتائج الدراسة النسجية للكبد حصول تغير نسجي للكبد في حالة ارتفاع السكر بالدم تمثل بحصول توسع بسيط بالجيبانيات ،واحتقان دموي مع حدوث تنخر للخلايا الكبدية وتجمع حبيبات كلايكوجينية ،وظهور مناطق التهابية عدة و استسقاء مائي مع ملاحظة تفجي سايتوبلازمي دهني داخل الخلايا الكبدية مع وجود خلايا منقسمة .كما أدى ارتفاع السكر بالدم الى زيادة معنوية (P<0.05) في معدل قطر الخلايا البرنكيمية في الكبد. وبعد معاملة المجموعة المصابة بالمستخلص لوحظ رجوع الشكل الطبيعي للخلايا الكبدية ،مع ملاحظة بقايا تنخر بسيط مع عدد كبير من الخلايا المنقسمة ،كما لوحظ حصول إنخفاض معنوي (P<0.05)في معدل أقطار الخلايا البرنكيمية في الكبد.وفي حين لوحظ التركيب القريب الطبيعي للنسيج البرنكيمي لكبد الحيوانات السليمة والمعاملة بالمستخلص ،مع حصول ارتفاع غير معنوي (P>0.05) في معدل أقطار الخلايا البنركيمية لكبد هذه المجموعة.

لذا نستنتج من الدراسة الحالية إمكانية استخدام المستخلص في ازالة التأثيرات السلبية الناتجة من الاصابة بداء السكري ومن ثم إمكانية استخدامه في معالجة المرض بعد التأكد من عدم وجود اعراض جانبية له ، كما يمكننا القول ان للقطب دو§ مهماً في تنظيم وظائف الكبد.

المحتويات

Ê	المحتويات	الصفحة
الفصل الاول : المقدمة واستعراض المراجع		
	الخلاصة	III
	المحتويات	III
	الاشكال	III
	الجداول	III
	قائمة المختصرات	III
	قائمة المصطلحات	III
	المقدمة	١
١-1	داء السكري	٣
١-1-١	انواع داء السكري	٤
١-1-١-١-١	ÂÇ السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول)	٥
١-1-١-١-٢	داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني)	٦
١-1-١-٢	السكري الثانوي	٦
١-1-٣	السكري المستحدث بالمواد الكيميائية	٧
١-1-٤	تشخيص داء السكري	٩
١-1-٥	علاج داء السكري	١٠
١-1-٥-١	الحمية وممارسة التمارين الرياضية	١٠
١-1-٥-٢	العلاج بالادوية	١٠
١-1-٥-٢-١	العلاج بالانسولين	١١
١-1-٥-٢-٢	العلاج بالادوية الفموية الخافضة للسكر	١٣
١-1-٦	مضاعفات داء السكري	١٥

١-1-٦-١	مضاعفات داء السكري الحادة	١٦
١-1-٦-٢	مضاعفات داء السكري المزمنة	١٦
١-2	الكلوكوز	١٧
١-3	الدهون	١٨
١-3-١	الاحماض الدهنية	١٨
١-3-٢	الكوليسترول	١٩
١-3-٣	الكليسيريدات الثلاثية	٢١
١-3-٤	البروتينات الدهنية	٢٢
١-4	الكبد	٢٤
١-4-١	انزيم كلوتاميك – اوكزالواستين ترانس امينز	٢٧
١-4-٢	انزيم كلوتاميك بايروفيك ترتنس امينز	٢٧
١-4-٣	انزيم الكرياتين كاينز	٢٧
١-4-٤	داء السكري والتغيرات الانزيمية	٢٨
١-5	الغدة الدرقية	٢٩
١-5-١	هرمونات الغدة الدرقية	٢٩
١-6	القطب	٣١
١-6-١	الموطن البيئي	٣٢
١-6-٢	تسمية النبات	٣٢
١-6-٣	المحتوى الكيمائي	٣٣
١-6-٤	الاهمية الاقتصادية	٣٣
١-6-٥	الاهمية الطبية	٣٤
الفصل الثاني : المواد وطرائق العمل		
٢ - ١	الاجهزة المستخدمة	٣٦
٢ - ٢	طرائق العمل	٣٧

٢-٢-١	جمع القطب	٣٧
٢-٢-١-١	تحضير المستخلص الكحولي الخام	٣٧
٢-٢-١-٢	الكشوفات الكيمائية	٣٧
٢-٢-٢	حيوانات التجربة	٣٩
٢-٢-٣	استحÇË داء السكري تجريبياً	٤٠
٢-٢-٤	معاملة الحيوانات	٤٠
٢-٢-٥	تحضير مجانس الكبد	٤١
٢-٢-٦	مصل الدم	٤١
٢-٢-٦-١	قياس السكر في مصل الدم	٤١
٢-٢-٦-٢	قياس الكوليسترول الكلي في مصل الدم	٤٣
٢-٢-٦-٣	قياس الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	٤٤
٢-٢-٦-٤	قياس الكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة في مصل الدم	٤٦
٢-٢-٦-٥	قياس الكوليسترول البروتين الدهني واطيء الكثافة في مصل الدم	٤٧
٢-٢-٦-٦	قياس الكوليسترول البروتين الدهني واطيء الكثافة جدا في مصل الدم	٤٧
٢-٢-٦-٧	قياس فعالية انزيمي GPTæGOT	٤٧
٢-٢-٦-٨	قياس فعالية انزيم CPK	٤٩
٢-٢-٦-٩	قياس مستوى هرمون T4 في مصل الدم	٥٠
٢-٢-٦-١٠	قياس مستوى هرمون T3 في مصل الدم	٥١
٢-٢-٧	المقاطع النسجية	٥١
٢-٢-٨	التحليل الاحصائي	٥٣
الفصل الثالث : النتائـج		
٣-١	التغيرات الوزنية	٥٤

٣ - ١ - ١	وزن الجسم	٥٤
٣ - ١ - ٢	وزن الكبد	٥٥
٣ - ٢	احداث داء السكري تجريبيا في الارانب	٥٦
٣ - ٣	التغير في مستوى تركيز الكلوكوز في مصل الدم	٥٦
٣ - ٤	التغير في مستوى الدهون	٥٨
٣ - ٤ - ١	التغير في مستوى تركيز الكوليسترول الكلي في مصل الدم	٥٨
٣ - ٤ - ٢	التغير في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	٥٩
٣ - ٤ - ٣	التغير في مستوى تركيز ال HDL-C في مصل الدم	٦٠
٣ - ٤ - ٤	التغير في مستوى تركيز ال LDL-C في مصل الدم	٦١
٣ - ٤ - ٥	التغير في مستوى تركيز ال VLDL-C في مصل الدم	٦١
٣ - ٥	التغيرات الانزيمية	٦٣
٣ - ٥ - ١	فعالية انزيم GOT في مصل الدم ومجانس الكبد	٦٣
٣ - ٥ - ٢	فعالية انزيم GPT في مصل الدم ومجانس الكبد	٦٤
٣ - ٥ - ٣	فعالية انزيم CPK في مصل الدم ومجانس الكبد	٦٦
٣ - ٦	التغيرات الهرمونية	٦٨
٣ - ٦ - ١	التغير في تركيز هرمون T3 في مصل الدم	٦٨
٣ - ٦ - ٢	التغير في تركيز هرمون T4 في مصل الدم	٦٩
٣ - ٧	الكشوفات الكيميائية للمركباÊ الفعالة في المستخلص النباتي	٧٠
٣ - ٨	نتائج الفحص النسجي للكبد	٧١
الفصل الرابع : المناقشة		
٤ - ١	التغيرات الوزنية	٧٨
٤ - ١ - ١	وزن الجسم	٧٨

٤ - ١ - ٢	وزن الكبد	٧٩
٤ - ٢	احداث داء السكري بوساطة الالوكسان	٧٩
٤ - ٣	التغير في مستوى تركيز الكلوكوز في مصل الدم	٨٠
٤ - ٤	التغير في مستوى الدهون	٨٢
٤ - ٤ - ١	التغير في مستوى تركيز الكوليسترول الكلي في مصل الدم	٨٢
٤ - ٤ - ٢	التغير في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	٨٤
٤ - ٤ - ٣	التغير في مستوى تركيز HDL-C في مصل الدم	٨٥
٤ - ٤ - ٤	التغير في مستوى تركيز LDL-C في مصل الدم	٨٦
٤ - ٤ - ٥	التغير في مستوى تركيز VLDL-C في مصل الدم	٨٧
٤ - ٥	التغيرات الانزيمية	٨٨
٤ - ٦	التغيرات الهرمونية	٩١
٤ - ٧	الدراسة النسجية	٩٤
	الاستنتاجات	٩٧
	التوصيات	٩٨
	المصادرالعربية	٩٩
	المصادر الاجنبية	١٠٠

الاشكال

الشكل	العنوان	الصفحة
١ - ١	التركيب الكيميائي للألوكسان	٧
١ - ٢	الشكل الفعال للانسولين	١٣
١ - ٣	الشكل غير الفعال للانسولين	١٣
١ - ٤	التركيب الكيميائي للكوليسترول	١٩
١ - ٥	تحول الكليسيريدات الثلاثية الى احماض شحمية احادية الكلسيرول بفعل انزيم lipase	٢٢
١ - ٦	تركيب الكبد	٢٦
١ - ٧	موقع الغدة الدرقية	٢٩
١ - ٨	هرمونات الغدة الدرقية	٣٠
١ - ٩	نبات القطب	٣١
٣ - ١	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها (الجرعة ٢غم/ كغم) من معدل وزن الجسم لاناث الارانب.	٥٤
٣ - ٢	شكل تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها (٢غم/ كغم) في معدل وزن الكبد لأناث الارانب.	٥٥
٣ - ٣	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢غم/كغم) في معدل تركيز الكلوكوز في مصل دم لاناث الارانب	٥٧
٣ - ٤	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الكولوسترول الكلي في مصل دم لاناث الارانب	٥٨
٣ - ٥	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الكليسريدات الثلاثية في مصل دم لاناث الارانب	٥٩
٣ - ٦	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز HDL-C في مصل دم لاناث الارانب	٦٠
٣ - ٧	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز LDL-c في مصل دم لاناث الارانب	٦١

٣-٨	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز VLDL-C في مصل دم لاناث الارانب	٦٢
٣-٩	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في فعالية انزيم GOT في مصل دم ومجانس كبد لاناث الارانب	٦٤
٣-١٠	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم)في فعالية انزيم GPT في مصل دم ومجانس كبد لاناث الارانب	٦٥
٣-١١	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم)في فعالية انزيم CPK في مصل دم ومجانس كبد لاناث الارانب	٦٧
٣-١٢	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز T_3 في مصل دم اناث الارانب	٦٨
٣-١٣	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز T4 في مصل دم اناث الارانب	٦٩
٣-١٤	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل اقطار الخلايا البرنكيمية في كبد اناث الارانب	٧٢
٣-١٥	مقطع في كبد ارنب مجموعة السيطرة،يوضح ترتيب الحبال الكبدية وشكل الخلايا الكبدية والجيبانيات والوعاء المركزي. قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)	٧٣
٣-١٦	مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان ،يوضح خلايا ذات نواتين تجمع حبيبات الكلايكوجينية تفجي سايتوبلازمي دهني،احتقان جيبانيات .قوة التكبير (40X)والصبغة (E &H)	٧٣
٣-١٧	مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح تنخر الخلايا الكبدية ، أرتشاح خلايا التهابية عدم انتظام الحبال الكبدية .قوة التكبير (20X) والصبغة (E &H)	٧٤
٣-١٨	مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح الوذمة ¡ توسع الجيبانيات ،تغيرات تنسكية وتشمل فقدان النمط الفصيصي للكبد وتفكك بين الخلايا الكبد مع عدم انتظام الحبال الكبدية . قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)	٧٤
٣-١٩	مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان يوضح تفجي سايتوبلازمي دهني ،ضخامة الخلايا الكبدية واختفاء الحبال الكبدية قوة التكبير (40X)والصبغة (E&H)	٧٥
٣-٢٠	مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح توسع و احتقان دموي في الوريد المركزي . قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)	٧٥

٣-٢١	مقطع في كبد ارنب مصاب بالسكري ومعامل بالمستخلص ،يوضح خلايا لمفاوية مهاجرة. قوة التكبير (40X)والصبغة (E &H)	٧٦
٣-٢٢	مقطع في كبد ارنب مصاب بالسكري ومعامل بالمستخلص ،يوضح توسع جيبانيات ;خلايا ذات نواتين، بقايا تنخر،احتقان دموي،تغير قليل في شكل الخلايا مقارنة بشكلها الطبيعي قوة التكبير (40X) والصبغة (E &H)	٧٦
٣-٢٣	مقطع في كبد ارنب سليم ومعامل بالمستخلص،يوضح وعاء مركزي خالي من الكريات،توسع قليل في الجيبانيات .قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)	٧٧
٣-٢٤	مقطع في كبد ارنب سليم ومعامل بالمستخلص،يوضح توسع بسيط الجيبانيات قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)	٧٧

الجداول

الجدول	العنوان	الصفحة
٣-١	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها (٢غم/ كغم) في وزن جسم ووزن كبد اناث الارانب	٥٦
٣-٢	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الدهون في مصل دم اناث الارانب	٦٣
٣-٣	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في الفعالية الانزيمية في مصل دم ومجانس كبد اناث الارانب	٦٧
٣-٤	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في التغيرات الهرمونية في مصل دم اناث الارانب	٧٠
٣-٥	الكشوفات الكيميائية للمركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لثمار القطب *Tribulus terrestris*	٧٠
٣-٦	تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢غم/كغم) في معدل أقطار الخلايا البرنكيمية في كبد اناث الأرانب	٧٢

قائمـة المختصـرات

ADP	Adenosine Diphosphate
ALT	Alanine amino transferase
AST	Aspartate amino transferase
ATP	Adenosine Triphosphate
CETP	Cholestryl ester transfer protein
CPK	Creatine Phosphate Kinase
FA	Fatty Acid
FFA	Free Fatty Acid
GH	Growth Hormone
GOT	Glutamic Oxaloacetic Transaminase
GPT	Glutamic Pyruvic Transaminase
GSH	Glutathione Somatotrophic Hormone
HDL	High Density Lipoprotein
HL	Hepatic Lipase
HMG-CoA	3- Hydroxy 3-Methyl Glutaryl Coenzyme A
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 1
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IGF	Insulin Growth Hormone
LBT	Liver Biochemical Test
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
Lps	Lipoproteins
NIDDM	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus Type 2
T3	Triiodothyronine
T4	Tetraiodothyronine (Thyroxine)
TBG	Thyroxine binding globulins
TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
TPO	Thyroid Peroxidase
TR	Thyroid Receptor
TRH	Thyroid Releasing Hormone
TSH	Thyroid Stimulating Hormone
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WR	Working Reagent

قائمـة المصطلحـات

تم استخدام المصطلحات العلمية التالية ودلالاتها باللغة العربية (العلوجي،٢٠٠٣) وحسب الجدول التالي:

المصطلح	عربي
Atherosclerosis	تصلب الشرايين
Autoantibodies	الاجسام المضادة الذاتية
Autophosphorylation	الفسفرة الذاتية
Cardio vascular disease	امراض القلب
Diiodotyrosine	تايروسين ثنائي اليود
Dyslipidemia	اضطراب مستوى الدهون
Gestational diabetes mellitus	سكري الحمل
Gluconeogenesis	تخليق الكلوكوز
Glycogenolysis	تحلل الكلايكوجين
Hepatocellular necrosis	تنخر خلايا الكبد
Hypercholesterolemia	ارتفاع الكوليسترول
Hyperglycemia	ارتفاع السكر
Hyperlipidemia	ارتفاع الدهون
Hypertension	ارتفاع ضغط الدم
Hypoglycemia	انخفاض السكر
Lipolysis	تحلل الدهون
Lipoprotein	بروتين دهني
Monoiodotyrosine	تايروسين أحادي اليود
Myocardial infarction	احتشاء عضلة القلب
Neuropathy	تلف كلوي
Polydispsia	فرط العطش
polyphagia	فرط الجوع
polyuria	فرط التبول
Sinusoids	الجيبانيات
Thyroglobulin	ثايروكلوبيولين
Thyroid Releasing Hormone	الهرمون المحرر للدرقية
Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون المحفز للدرقية
Triiodothyronine	ثايرونين ثلاثي اليود

Summary

Twenty mature female rabbits were used in this study. They were divided randomly into 4 equal groups. The first group was givin normal physiological saline (0.9% NaCl) oraly , the second group was givin the alcoholic extract of *Tribulus terrestris* fruits (2 g/kg body wt.),The third group was injected with (150 mg/Kg) of Alloxan to induce a diabetes mellitus and givin normal physiological saline (0.9% NaCl) oraly, while the fourth group was Alloxan diabetic rabbits givin the extract (2 g/Kg body wt.) once daily. Following 4 weeks of treatment, the animals' weight was measured and concentration of glucose, the level of lipid which including: Total cholesterol (TC), Triglycerides (TG), High density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and Very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) were determined in the serum. Measurement GOT, GPT and CPK activity in the serum and homogenized liver were done. In addition to measurment the level of T3 and T4. Rabbits were killed and the liver were excised under sterile conditions and placed in Bouin's solution for fixation to prepare the histological sections.

The results of this study showed significant increase ($P<0.05$) in concentration of glucose of the group injected with Alloxan compared with control group, and significant decrease ($P<0.05$) in Alloxan diabetic rabbits treated with the extract and normal rabbits which treated with the alcoholic extract. In addition to significant increase ($P<0.05$) in concentration of: TC ,TG , LDL-c , VLDL-c and no significant decrease ($P>0.05$) in HDL-C concentration in diabetic group compared with control group, In addition to significant decrease ($P<0.05$) in concentration of: TC ،TG ، LDL-c، VLDL-c no significant increase ($P>0.05$) in HDL-C concentration in normal rabbits which treated with the extract compared with control group and in diabetic rabbits treated with the extract compared with diabetic group .

The results pointed to significant increase ($P<0.05$) in liver enzymes activity GOT ,GPT and CPK in the serum of diabetic rabbits , and significant decrease ($P<0.05$) in GOT ,GPT and CPK activity noticed in the homogenized liver of the same group compared with control group. The results also pointed significant decrease ($P<0.05$) in GOT, GPT and CPK activity in the serum of diabetic rabbits treated with the extract, while significant increase ($P<0.05$) in GOT ,GPT and CPK activity noticed in the homogenized liver of the same group compared with diabetic group , The results also pointed to no significant decrease ($P<0.05$) in GOT activity, and significant decrease ($P<0.05$) in GPT and CPK activity in the serum of normal rabbits which treated with the extract and no significant differences ($P>0.05$) in GOT ,GPT and CPK activity noticed in the homogenized liver of the same group compared control group.

The results also showed significant decrease ($P<0.05$) in level of T3 and T4 in the serum of diabetic group compared control group. And no significant increase

(P>0.05) noticed in level of T3 and T4 serum of diabetic rabbits treated with the extract compared with diabetic group. And the results also showed no significant differences (P>0.05) level of T3 and T4 normal rabbits which treated with the extract compared with control group.

The results also showed significant decrease (P<0.05) in the body weight in the diabetic group significant increase (P<0.05) in the body weight of diabetic group treated with the extract compared with diabetic group, and significant increase (P<0.05) in the body weight of normal group which treated with the extract compared with control group. The results also showed no significant differences (P>0.05) between the fourth groups in their liver weight.

The results of liver histological study showed Changes in the liver histological structure in case of increased blood glucose represented by a little expansion of sinusoids, congestion and occurrence of necrosis in parenchymal cells that form liver tissue glycogen granules accumulation inside hepatocyte , with presence of edema in the tissue with detection of several inflammatory sites in the liver tissue with noticed fatty change and number of proliferated cells. In addition, to significant increase (P<0.05) in the average diameter of the parenchymal cells of diabetic group. When treatment the diabetic rabbits with extract noticed return back the normal shape of the hepatocyte with remnants of necrosis and number of proliferated cells. And also noticed significant decrease (P<0.05) in the average diameter of the parenchymal cells of diabetic group diabetic rabbits treated with the extract. While noticed the structure which near to the normal liver histological structure in normal animal that treated with extract, In addition, to no significant increase (P>0.05) in the average diameter of the parenchymal cells of the same group.

It is concluded that the potential use extract to remove the negative effect which produce from diabetes mellitus and may being used for the treatments of diabetes mellitus after be sure that there is no side effect ,we can say that the extract has an important role in the regulation of liver function.

المقدمة

يعد داء السكري Diabetes Mellitus حالة مرضية مزمنة ناتجة من عوامل مختلفة وراثية او فايروسية او بيئية او وظيفية ، وهو ليس مرضاً واحداً بل امراضٍ عدة تصيب اعضاء الجسم عموماً وتشترك مع بعضها البعض بحالة فسيولوجية اساسية¡ وهي ارتفاع مستوى سكر الكلوكوز Hyperglycemiaفي مصل الدم (Chauhan and Dixit,2007).

æ يمكن تصنيف أنواع المرض بحسب مسبباتها الا ان هنالك نوعين منها الاكثر شيوعاً هما داء السكر أ النوع الاول المعتمد على الانسولين Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) Type 1 وداء السكر النوع الثاني غير المعتمد على الانسولين Type 2 Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM) .

يعزى ارتفاع سكر الكلوكوز في كلا النوعين من المرض الى النقص النسبي او المطلق في افراز هرمون الانسولين او فعل هذا الهرمون او كلاهما مسبباً اضطرابات في ايض Metabolism المواد الغذائية المهمه مثل:الكاربوهدرات¡ والدهون¡ والبروتينات لتنتهي كلها بزيادة السكر في الدم عن معدله الطبيعي وظهوره في البول(Al-Salmani,2007) .

يتم تشخيص المرض نتيجة ظهور اعراضه الاولية المتمثلة بكثرة التبول وزيادته لمرات عديدة في اليوم(فرط التبول polyuria)وزيادة الشهية للطعام (فرط الجوع polyphagia) و الشعور بالعطش الشديد (فرط العطش polydispsia) وجفاف الحلق واللسان ونقص الوزن والشعور بالتعب والوهن العام بالجسم ¡ ولايمكن التأكد من جميع هذه الاعراض الا بعد اجراء الفحوصات المختبرية الخاصة بالسكري(Stryer,2000) .

يمثل داء السكري مشكلة صحية عالمية الانتشار نتيجة التغير الحاصل في نمط الحياة والمتمثل بتغير العادات الغذائية وحياة المدينة التي يعيشها افراد المجتمع فضلاً عن قلة الحركة ادت هذه العوامل جميعها الى انتشار هذا المرض المزمن على النطاق العالمي (Rajagopal and Sasikala,2008) .

عرف العرب داء السكري منذ القدم وكان من اعلام الطب العربي في هذا المجال الرازي وابن سينا اللذان وصفا المرض وذكرا مضاعفاته بشكل مفصل بما في ذلك الغنغرين¡ ولقد أطلق الرومان منذ 30 سنة قبل الميلاد كلمة Diabetes اي كثرة التبول ثم اضافوا اليها كلمة Mellitusæتعني العسل عندما عرفوا انه يحتوى على كمية من مادة ذات مذاق سكري (الشيخلي وشبر ،١٩٨٩).

وقد شرع العلماء في مختلف انحاء العالم باجراء الدراسات والبحوث حول هذا الداء في محاولة لايجاد طرائق لعلاجه بعد اتضاح المخاطر التي تسببها الاجراءات السيطرة على داء السكر أ. ونظراً لعدم نجاح عمليات زرع البنكرياس السليم في اجسام مرضى داء السكر أ نجاحاً تاماً لحد الان بسبب حدوث تفاعلات مناعية ضد الخلايا المزروعة داخل جسم المرضى¡ لذا فقد اتجه العلم نحو دراسة مواد اقل سمية وضرراً للجسم وذات تأثير فعال في السيطرة على علاج داء السكري وكان الاختيار الامثل هي النباتات والاعشاب الطبية لتجنب الاثار الجانبية للادوية والمركبات الكيمائية Chauhan (and Dixit,2007).كما و بينت الدراسات ان هنالك أكثر من ٤٠٠ نوع من النباتات المستعملة في علاج داء السكري في العالم ولكن جزءً بسيطاً منها قد نال اهتمام الباحثين ودراساتهم لغرض تقويم فعاليتها في العلاج فقد استعملت بذور أو اوراق أو ثمار هذه النباتات ومستخلصاتها في مذيبات مختلفة في العلاج لمعرفة اي منها اكثر تأثيراً وفعالية في علاج داء السكر أ (Kim *et al* ..,2006)

هدف الدراسة

سعت الدراسة الحالية الى تقويم آلية تأثير المستخلص الكحولي لثمار القطب في تنظيم الفعاليات الحيوية كافة وبأستخدام الارانب بديلاً للبائن¡ ونظراً لدور الكبد والغدة الدرقية المهم في تنظيم الفعاليات الحيوية كافة في الجسم. لذلك استهدف البحث دراسة التغيرات النسجية والفسيولوجية للكبد والناتجة من الاصابة بداء السكري ، والمساهمة في إيجاد علاج نباتي أمين لداء السكري والذي يؤدي الى تجنب استخدام الادوية والمواد الكيميائية التي من المحتمل ان لها تأثيرات جانبية.

لذا تم دراسة تأثير الاصابة بداء السكري والمعاملة بمستخلص نبات القطب في :

١. معايير وظائف الكبد وذلك بقياس فعالية انزيم GOT¡ GPT¡ CPK.
٢. معايير وظائف الكبد ذات العلاقة بايض الدهون مثل TC ¡TG¡ LDL-c¡ HDL-c¡ VLDL-c.
٣. التركيب النسجي والخلوي للكبد.
٤. قياس هرمونات الدرقية لما لها من دور مهم في عمليات الايض.

أستعراض المراجع

١-١: داء السكري Diabetes mellitus

يعد هذا الداء مرض ايضي مزمن Chronic metabolic disease يتميز بأرتفاع مستوى الكلوكوز عن المستوى الطبيعي نتيجة لنقص كامل او نسبي لهرمون الانسولين او وجود عوامل مضادة لعمل الانسولين (Saikat *et al*.,2008; Spira *et al*.,1997) ، و الذي لم يتم اكتشافه حتى عام ١٩٢١ عندما تمكن كل من Best و Banting من استخلاصه من بنكرياس الكلب (Louis,2002).

يعد داء السكري من اكثر الامراض المزمنة شيوعاً حيث اشارت احدى الدراسات التي اجريت في البصرة جنوب العراق الى ان نسبة الاصابة بالبول السكري 7.43% (Mansour *et al*.,2008) و في الخليج العربي ٤-١٣% من مجموع السكان (Yahya,1998) و في العرب عموماً 6.5% (Gibbsltd,2007) و اعتماداً على تقارير حديثة اشارت الى ان بحلول عام ٢٠١٠ سيصل عدد المصابين بداء السكري الى ٢٣٩ مليون شخص (Saikat *et al*.,2008) و في الولايات المتحدة الامريكية يصل عدد المصابين الى 18.2 مليون شخص اي بنسبة 6.3% من مجموع السكان و ٩٠-٩٥% منهم مصابين بالسكري من النوع الثاني (Vinik,2006).

ليس هناك سبباً محدداً لداء السكري و بنوعيه، بحيث تعددت المسببات الاانها تنطوي تحت ثلاثة عناوين رئيسة و هي: العوامل الوراثية (Pitkäniemi *et al*.,2004)؛ و البيئية (Kulmala,2000)؛ و المناعية (Kinp,2002). اما طبيعة هذهِ العوامل و مدى اسهامها في احداث المرض فان ذلك يختلف باختلاف داء السكر أ و هل هو من النوع الاول او النوع الثاني و العمر و العرق و انماط الحياة التغذوية و الاجتماعية في المجاميع السكانية (Atkinson and Eisenbrath,2001) .

ان معدل الكلوكوز في دم الانسان السليم (٨٠-١٠٠) ملغم/ ١٠٠مللتر من الدم اي حوالي غرام واحد لكل كيلوغرام من الدم، و عندما ترتفع نسبة الكلوكوز في الدم بعد تناول الطعام يفرز هرمون الانسولين ليعمل على تحويل السكر الزائد عن حاجة الجسم الى كلايكوجين Glucogen الذي يخزن في الكبد و العضلات؛ وعندما تظهر حاجة الجسم الى الكلوكوز عندها يتحول الكلايكوجين الى الكلوكوز ثانياً اي انه في الشخص السليم سيعود الكلوكوز الى نسبته الطبيعية خلال ساعة الى ساعتين (Choate,1998).

وعند حصول نقص الانسولين في الدم تنخفض عملية تحول الكلوكوز الى الكلايكوجين في الكبد، في حين ترتفع عملية تحضير الكلوكوز من المصادر غير الكاربوهيدراتية

Gluconeogenesis من ثم تؤدي هذهِ التغيرات جميعها الى ارتفاع السكر في الدم و ظهور السكر في البول(Pari and Saravanan,2005) .

ان ارتفاع نسبة السكر في الدم عن الحد الطبيعي يصاحبه حدوث فرط الابالة Polyuria نتيجة زيادة الاوزموزية و من ثم تقل قابلية الكلية على اعادة امتصاص تركيز الكلوكوز في الراشح الكلوي؛ و يعمل ذلك على طرح كميات كبيرة من الماء Osmotic dieresis مسبباً العطش polydipsia، و يرافق فقدان الماء فقدان عدد من الايونات. ان فقدان الكلوكوز المتحد بدون تعويض يؤدي الى استهلاك الكاربوهيدرات و البروتينات و الدهون المخزونة بالجسم بوصفها مصادر بديلة للطاقة (Eteng *et al.*,2008) وبذلك يشعر المصاب بالجوع الدائم فتزداد شهيته لتناول الطعام مسببة فرط الجوع polyphagia يتم هدم الدهون الى احماض دهنية حرة و التي نتيجة التمثيل غير الكامل تتأكسد مكونة مركبات وسطية تدعى بالاجسام الكيتونية Keton bodies في الكبد بمعدل قد يتجاوز معدل استهلاكها من قبل العضلات و بقية الانسجة و من ثم تنتشر الى المجرى الدموي Ketonemia و طرحها مع البول Ketouria و هذهِ الاجسام الكيتونية عبارة عن استون اسيتيت Acetone acetate؛ و بيتا هايدروكسي بيتوريت β-hydroxy butyrate تتحول الى استون acetone الذي يؤثر في التوازن الحامضي القاعدي مؤدياً الى حدوث زيادة التنفس Hyperventilation و في الوقت نفسه عند تجمع هذهِ الاجسام الكيتونية و هي حوامض ضعيفة تعطي حامضية acidosis هذه الحامضية في بعض الاحيان تكون مسؤولة عن آلام معوية و قيء و غثيان (Mayer and Davidson,1981) كما و تنتج من زيادة الاحماض الدهنية الحرة مقاومة للانسولين عن طريق تثبيط النشاط الانتقائي للكلوكوز لكونها تتنافس مع الكلوكوز للاكسدة (Murray *et al.*,2000).

١-١-١: انواع داء السكري Types of Diabetes Mellitus

هناك نوعان رئيسان من داء السكري :

١-١-١-١: داء السكري الاولي Primary Diabetes Mellitus

يكون داء السكري الاولي غير مصاحب لحالة مرضية بينما الثانوي هناك حالات مشخصة سببت او سمحت لظهور اعراض السكري (Abourizk and Dunn,1991).

يضم نمطين رئيسين هما :-

١-١-1-١-١ : داء السكري المعتمد على الانسولين (النوع الاول) Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) (Type – 1)

هو النمط الذي يصيب المراهقين و البالغين دون سن الاربعين لكنه معروف تقليدياً بسكري الاطفال Juvenile- onset type يحدث المرض بصورة رئيسة عند الاطفال الاصحاء غير البدينين او البالغين الشباب و لكن يمكن ان يظهر المرض في اي عمر من الاعمار (Tan *et al.*,2000).

لا توجد وسيلة للوقاية من الاصابة بالنمط الاول من السكري و الذي يمثل حوالي ١٠% من حالات مرضى السكري (Al-Salmani,2007) سببه خلل وراثي حيث يمتلك المريض انواعاً معينة من مستضدات خلايا الدم البيض Human Leukocyte Antigen (HLA) التي تقع على الذراع القصير للكروموسوم السادس حيث تقوم بهجوم ذاتي على خلايا بيتا البنكرياسية التي تفرز هرمون الانسولين (Ekoē *et al.*,2001)؛ او تحدث الاصابة عن طريق الالتهابات الفايروسية مثل: الفايروسات المعوية Human Enteroviruses A & B ؛ و فايروس النكاف Mumps؛ فايروس الانفلونزا Influenza ؛ و الحصبة الولادية Congenital Rubella (Hiemstra *et al.*,2001). العدوى الفايروسية للبنكرياس ممكن ان تسبب السكري بطريقتين اما التحطيم المباشر لخلايا بيتا البنكرياسية؛ او عن طريق تحفيز المناعة الذاتية Autoimmunity و تتمثل بهجوم خلايا T-lymphocyte و المسماة T dependent anti immune disease على خلايا بيتا المنتجة للانسولين (Ganong,2005; Foster,1998).

تزداد عملية توفير الكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية عن طريق انحلال بروتينات الجسم مما يُديم ارتفاع سكر الدم اي ان الانسجة جميعها تستمر في عملية الهدم مؤدية الى حدوث غيبوبة سكرية diabetic coma قد تكون مميتة (Ganong,2005). تتم معالجة هذا النوع باعطاء الانسولين فقط مع المراقبة المستمرة لمستويات الكلوكوز و ضبط اسلوب حياة المريض خاصة فيما يتعلق بالاكل و النشاط البدني (Samann *et al.*,2007).

١-١-١-١-٢: داء السكري غير المعتمد على الانسولين (النوع الثاني) Non_Insulin Dependent Diabetes Mellitus(NIDDM)(Type -2)

يصيب عادة البالغين بعد سن الاربعين لذلك يدعى Maturity- onset type ، ان نسبة الحالات المشخصة لهذا النمط من السكري تقدر بحوالي ٩٠% من المرضى المصابين بالسكري؛

يقدر معدل الاصابة تقريباً ٣ من كل ١٠٠ فرد في المجتمع، لهذا يعد هذا النوع أكثر انتشاراً من النوع الاول (Watanabe *et al*.,2007; Dobesh,2006).

توجد عادة نظريات عدة تحاول تحديد سبب و آلية الاصابة بهذا النوع اما ان يكون البنكرياس لايفرز كمية مناسبة من الانسولين للسماح بدخول الكلوكوز في خلايا الجسم ، أو ان خلايا الجسم لها مقاومة مضادة لفعل الانسولين حيث لاتستجيب مستقبلات الانسولين (لوجود خلل فيها) بصورة صحيحة للأنسولين (William and Wilkins,2005)، كما ان زيادة وزن الجسم و تراكم الانسجة الدهنية يقلل من فاعلية الانسولين حيث يعاني من السمنة ٥٥% من المرضى المصابين بالنوع الثاني من السكري (Schwartz and Chadha,2008) فضلاً عن عوامل اخرى مثل:التقدم بالعمر ؛ و الاستعداد الوراثي للأصابة بالمرض (Bento *et al*.,2008). و تظهر اعراضه بشكل بطيء (يستغرق وقت اطول) قياساً مع النوع الاول (Defronzo,2004; Tan and Cheah,1990). يمكن ان تنتج مضاعفات خطيرة عند انعدام العناية بالمريض مثل: الفشل الكلوي ،او مرض وعائي مثل: مرض في الشريان التاجي؛او مرض في العين ناتج من اعتلال الشبكية السكري ،او التهاب كبدي و ارتفاع كليسيريدات الثلاثية(Kanauchi *et al*.,1998).

و نادراً ماتؤدي الى ارتفاع الاجسام الكيتونية (Pinhas-Hamiel and Zeithter,2007; Stamler *et al*.,1993) ان الالتزام بنظام الحمية الغذائية وزيادة النشاط البدني يمكن ان يغني المريض عن اخذ العقاقير و الانسولين (Votey *et al*.,2000) إذ ان فقدان الوزن سوف يزيد من مستقبلات الانسولين و تحمل الكلوكوز (Devlin,1986).

١-١-١-٢: السكري الثانوي Secondary diabetes Mellitus

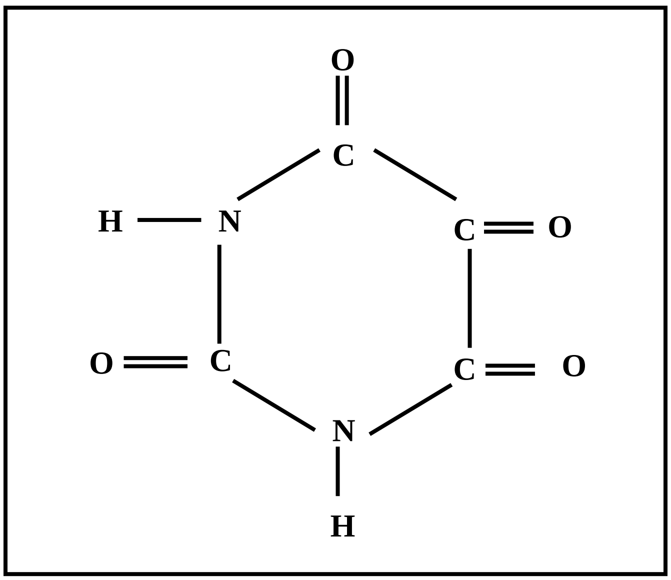
تقدر نسبة الحالات لهذا النوع بحوالي ٥% و تعود اسباب الاصابة بهذا النوع الى:

١. امراض الغدد الصماء Endocrine disease مثل بعض اورام الغدة النخامية او الكظرية او الدرقية. او قد تنتج هذهِ الغدد الهرمونات المنظمة البديلة التي تعاكس نشاط هرمون الانسولين او تثبط افرازه و من هذهِ الهرمونات الكلوكاكون Glucagon ؛ ابنفرين Epinephrine؛ هرمون النمو Growth hormone ؛ و هرمون الكورتيزول Cortisol (Deedwania and fonseca,2005; Bolli *et al*.,1984).

٢. امراض البنكرياسية Pancreatic disease مثل تليف البنكرياس و تحطم خلاياه او اصابته ببعض الفايروسات او العمليات الجراحية لرفع الاورام السرطانية (Kahan,2001).

٣. تناول بعض العقاقير المنشئة للسكري Drug induced diabetes التي قد تتداخل مع عمل الانسولين مثل المدررات Diuretics او Glucocorticoides (Agawal *et al.*,2002).
٤. الاجسام المضادة الذاتية Autoantibodies التي تهاجم مستقبلات الانسولين (Basu *et al.*,2003).
٥. حصول طفرة في جين الانسولين Mutation (Bonfanti *et al.*,2008).
٦. السكري خلال مدة الحمل Gestational diabetes mellitus (GDM) (Simmon,2008).

١-١-٣: السكري المستحدث بالمواد الكيميائية Chemical compounds induced Diabetes Mellitus



شكل (١-١) التركيب الكيميائي للألوكسان (Ellis and West,1992)

استعملت العديد من المواد الكيميائية التي لها تأثير سام فوري في خلايا بيتا (β-cells) مسببة نقص الانسولين المزمن Chronic insulin deficiency و استعملت تجريبياً لأستحداث السكري عادة في الحيوانات المختبرية لغرض اجراء التجارب في محاولة للايجاد علاج لحالات يسببها السكري (Okamoto,1990).

و من هذهِ المركبات الالوكسان Alloxan الذي يتركب من حلقة سداسية تحتوي على ذرتي نايتروجين و اربع ذرات كاربون كما في الشكل (١-١) (Ellis and West,1992) ينتج

الالوكسان من اكسدة حامض اليوريك Uric acid (Lee and Sietten,1952) ¡ أُكتشف الالوكسان عام ١٨٣٨ من قبل الباحث Woehleræ أُستخدم في تجارب داء السكري لاول مرة عام ١٩٤٣ (Lukens,1948).

يبلغ العمر النصفي للالوكسان نصف دقيقة واحدة فقطææيعمل بآلية تتضمن ثلاثة اطوار استجابة لسكر الدمÅÐ يمر بطور زيادة السكر الاولي Initial hyperglycemic Phase بعد ٢-٤ ساعة من الحقن، و بعدها يمر بطور نقصان السكر hypoglycemia phase الذي ربما يحدث اختلاجات من ٦-١٢ ساعة¡ و اخيراً طور زيادة السكر الدائمي Permanent hyperglycemia phase (Bailey,1974).

ان آلية عمل الالوكسان لأحداث السكري كانت موضوع العديد من الدراسات و البحوث فقد فسر Chon (١٩٩٤) آلية عمل الالوكسان الذي يختزل بسرعة داخل الجسم الى حامض ثنائي اليوريك Dialuric acid و الذي يعاني من اكسدة ذاتية ليعطي جذر الهيدروكسيل الحر الشديد الفعالية و الذي قد يكون هو المسؤول المباشر عن تدمير خلايا بيتا. كما وجد الباحثان Jansson and Sandler (١٩٨٦) ان الالوكسان يؤدي الى حدوث تلف في جزيئات DNA في جزر لانكرهانز مؤدياً الى تغيرات تؤدي بدورها الى حصول اختلالات وظيفية لخلايا بيتا و من ثم الاصابة بالسكري.

كما ان هنالك دراسات اخرى اشارات الى ان الالوكسان يزيد من استهلاك Exhaustion Çلأنسولين المخزون في خلايا بيتا العائدة الى جزر لانكرهانز البنكرياسية وذلك بتثبيط انزيم Glucokinase الموجود في خلايا بيتا و خلايا الكبد (Lenzen *et al*,1988) ¡Çä تثبيط هذا الانزيم يؤدي الى استمرار افراز الانسولين و بسبب فقدان تحسس خلايا بيتا لمستوى السكر في الدم و استهلاك الخزين من الانسولين و اجهاد الخلايا المسؤولة عن تخليقه ومن ثم حصول داء السكري (Pardini *et al*. ,1999).

الى جانب الالوكسان تستعمل مادة Streptozotocinæ بشكل واسع لأستحداث السكري والتي تسبب الـ Alkylation وهي الخاصية التي قد تسبب تدمير خلايا بيتا البنكرياسية بسبب احتوائها على مجموعة N-Methulnitro Sourea (Lenzen,1988;Larsen *et al*.,2002) . فضلاًعما سبق من الممكن أستعمال كميات كبيرة من هرمون الكلوكاكون او هرمون النمو لأستحداث السكري (Ganong,1997).

١-١-٤: تشخيص داء السكري Diagnosis of Diabetes Mellitus

يتم تشخيص داء السكري من اجراء الفحوصات المختبرية التي يوصي بها الطبيب لغرض ان يكون التشخيص جيداً و تاماً حيث ذكرت جمعية السكري الامريكية American Diabetes Association (٢٠٠٨) ان اهم الفحوصات المختبرية المتبعة حالياً في تشخيص داء السكري يجب ان تتضمن الاتي:-

١- اختبار كلوكوز البلازما الصيامي Fasting plasma glucose test

يجرى هذا الفحص بعد مدة صيام ٨ ساعات على الاقل بالنسبة للبالغين و ٦ ساعات بالنسبة للاطفال و يشخص السكري عندما يكون كلوكوز بلازما الدم الوريدي اكثر او يعادل ١٢٦ ملغم/١٠٠مللتر او ٧ ملي مول/لتر من الدم.

٢- اختبار كلوكوز البلازما الوريدي العشوائي Random Plasma glucose test

يجري هذا الفحص في اي وقت في اليوم و بغض النظر عن علاقته بالوجبات الغذائية و يعد الشخص مصاباً بالسكري عندما يكون كلوكوز بلازما الدم الوريدي اكثر او يعادل ٢٠٠ملغم/١٠٠مللتر او ١١.١ ملي مول/ لتر من الدم مع وجود اعراض داء السكري مثل فرط العطش و كثرة التبول.

٣- اختبار تحمل الكلوكوز الفموي باستعمال ٧٥ غم من مسحوق الكلوكوز

75gm – Oral glucose tolerance test

يجري هذا الفحص بأعطاء ٧٥ غم من كلوكوز عن طريق الفم بعد ٣ ايام من طعام غير محدد يصوم الشخص ١٠ ساعات على الاقل و يبقى جالساً طيلة مدة الاختبار ، و يتم اخذ عينات من الدم لقياس السكر قبل اجراء الاختبار (في اثناء الصوم) ثم كل نصف ساعة بعد تناول الكلوكوز لمدة ساعتين، فاذا كان مستوى السكر في الدم على الريق ١١٠-١٢٤ ملغم / ١٠٠مللتر او 6.1-6.9 ملي مول /لتر و كان مستوى السكر في الدم بعد ساعتين من بدء الاختبار اكثر او يعادل ٢٠٠ ملغم / ١٠٠مللتر او 11.1 ملي مول / لتر من الدم عندئذ يشخص داء السكري.

١-١-٥: علاج داء السكري Treatment of diabetes Mellitus

تعد السيطرة على مستوى السكر في الدم هو امر في غاية الاهمية للحفاظ على الصحة العامة و تجنب الاصابة بالمضاعفات طويلة الامد لداء السكريي. فبعض الاشخاص يقومون

بالسيطرة على مستوى السكر عن طريق النظام الغذائي السليم و التمارين الرياضية فقط دون تناول العلاج الدوائي ¡æ هناك مجموعة اخرى قد تحتاج للانسولين او اقراص اخرى الى جانب ذلك العلاج و في كلتا الحالتين السيطرة على مستوى السكر هو مفتاح العلاج (Mayer and Davidson,1981).

و يتم العلاج عن طريق :-

١-١-٥-١: الحمية و ممارسة التمارين الرياضية Diet and Physical Exercise

تعد الحمية و ممارسة التمارين الرياضية من اهم الوسائل المتبعة في علاج الاشخاص المصابين بداء السكري لاسيما مرضى النوع الثاني من داء السكري NIDDM ¡Åð ان اغلب المصابين بهذا النوع من السكر من البدينينº لذلك فان تخفيف الوزن هو العلاج الاول لغرض الحصول على وزن طبيعي يساعد على تقليل المقاومة للأنسولين (Hamdy *et al*., 2001).

و سواءÃكان العلاج باستعمال الانسولين او باستعمال العقاقير الاخرى في معظم حالات السكري يجب تنظيم اوقات وجبات الغذاء و كميات الاغذية المتناولة و نوع الغذاء المتناول مع مراعاة حصول المريض على العناصر الغذائية اجمع الضرورية للحياة و النمو، حيث ينصح المصابين بالسكري بتناول وجبات ذات سعرات حرارية قليلة تحتوي على مكونات الطعام اجمع من نشويات¡ و بروتينات ¡و فيتامينات ، و معادن ، و ماء.

كما ان ممارسة التمارين الرياضية تساعد على نقل السكر الى خلايا الجسم و استعماله لأعطاء الجسم الطاقة اللازمة و من ثم تعمل على خفض مستوى السكر في الدم (American Diabetes Association ,2003) .

١-١-٥-٢: العلاج بالادوية Drugs Therapy

يكون المريض في حاجة الى العلاج الدوائي عندما يجد ان اتباع النظام الغذائي الصحيح و القيام بالتمارين الرياضية و انقاص الوزن ليس كافياً للتحكم في مستوى السكر.

و تنقسم الادوية المستعملة في السيطرة على اعراض و مضاعفات داء السكري على مجموعتين رئيستين هما :-

١-١-٥-٢-١: العلاج بهرمون الانسولين Insulin Therapy

الانسولين هرمون بروتيني متعدد الببتيدات Polypeptides يبلغ وزنه الجزيئي ٦٠٠٠ دالتون يحتوي على ٥١ حامضاً امينياً Amino Acid مرتبة في سلسلتين هما A و B ¡ و ترتبط

السلسلتان بوساطة جسور ثنائية الكبريت disulfide Bridges تتكون السلسلة A من ٢١ حامضاً امينياً ¡ و السلسلة B تحتوي على ٣٠ حامضاً امينياً (Katzung,2006) يصنع الانسولين في الشبكة الاندوبلازمية الخشنة Rough Endoplasmic Reticulum في خلايا β البنكرياسية على هيئة سلسلة ببتيدية متعددة مفردة Single Polypeptide مؤلفة من ٨٤ حامضاً امينياً تعرف هذهِ السلسلة بالانسولين الاولي Proinsulin وهو الشكل غير الفعال للهرمون كما في شكل (١-٢)æ المكون من C-peptide و سلسلتي B و A ثم ينتقل الى جهاز كولجي و يخزن بعد ذلك في حبيبات موجودة في جدار الخلية ثم يطرحه من الخلية و قبل تحرير الهرمون الى المجرى الدموي يتم تحويل الانسولين الاولي Proinsulin الى الشكل الفعال Insulin بأزالة الببتيد المرتبط C-Peptide (Steiner,2004).

äÇ مستقبلات هرمون الانسولين عبارة عن بروتينات سكرية مؤلفة من 300,000 حامض اميني تتكسر هذهِ المستقبلات لتكون وحدتي الفا α-subunits ووحدتي بيتا β-subunits التي ترتبط مع بعضها بوساطة جسور ثنائية الكبريت تربط الوحدات الفرعية 2β مع بعضها بوساطة جسور ثنائية الكبريت¡æ توجد هذهِ الوحدات داخل و خارج الخلية و تعمل بوصفها بروتينات عابرة لغشاء الخلية حيث تمثل الوحدة المستجيبة Effecter unit للانسولين، اما الوحدات الفرعية 2α فترتبط مع بعضها ايضاً بوساطة جسور ثنائية الكبريت وتوجد خارج الخلية ¡ و تمثل هذهِ الوحدات الموقع الذي يرتبط به الانسولين (Gammeltofs and Van,1997).

ان ارتباط الانسولين بوحدتي الفا يعمل على تنشيط الفسفرة الذاتية autophosphorylation لوحدتي بيتا(شكل ١-٣) ¡ و من ثم يظهر تأثيره في خلايا الهدف المتمثلة بالكبد و الانسجة الدهنية و العضلات (Ganong,2005; Youngren *et al*.,1999) وذلك بالعمل على تحويل سكر الكلوكوز الى الكلايكوجين و خزنه في الكبد و تحفيز عملية تحويل سكر الكلوكوز الى كلسيريدات ثلاثية وخزنها في الانسجة الدهنية كما و يسهل عملية انتقال سكر الكلوكوز و الاحماض الامينية بوساطة مستقبلات خاصة بالانسولية (Kasuga *et al.* ,2003).

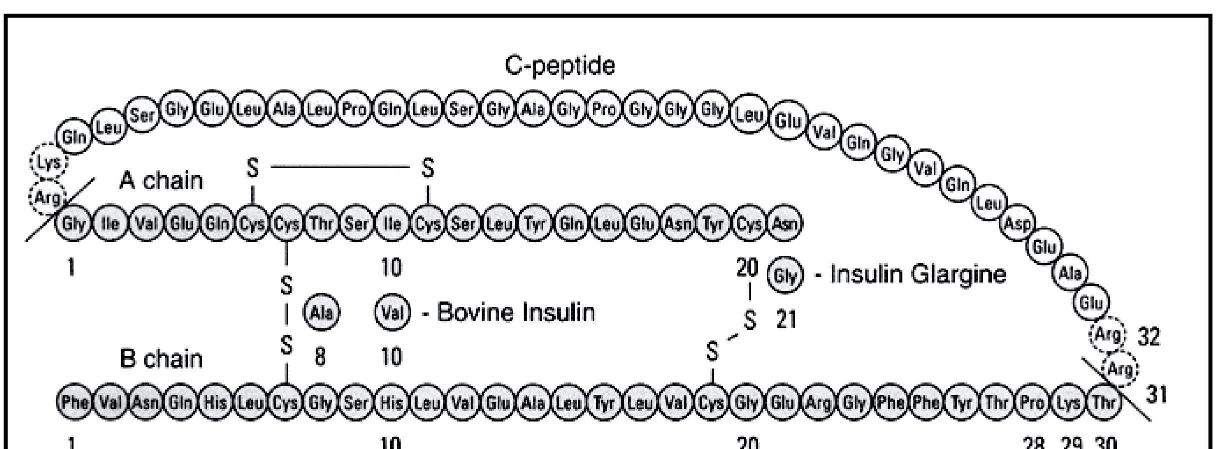
يعمل تركيز الكلوكوز الواصل الى خلايا بيتا البنكرياسية محفزاً رئيساً لافراز الانسولين،ÐÇ ان الزيادة في مستوى الكلوكوز في الدم يحفز افراز الانسولين عن طريق الزيادة في اخذ ايونات الكالسيوم Ca^{+2} داخل خلايا بيتا β-cell (Parkash *et al*.,2002)، كذلك عن طريق زيادة مستوى الاحماض الامينية¡ و كذلك الاسيتيل كولين . كما تعمل بعض الهرمونات بوصفها مواد محفزة

لأفراز الانسولين مثل :هرمون الكلوكاكون¡ و هرمون النمو¡ و بعض هرمونات القناة الهضمية (محي الدين وجماعته،١٩٩٠).

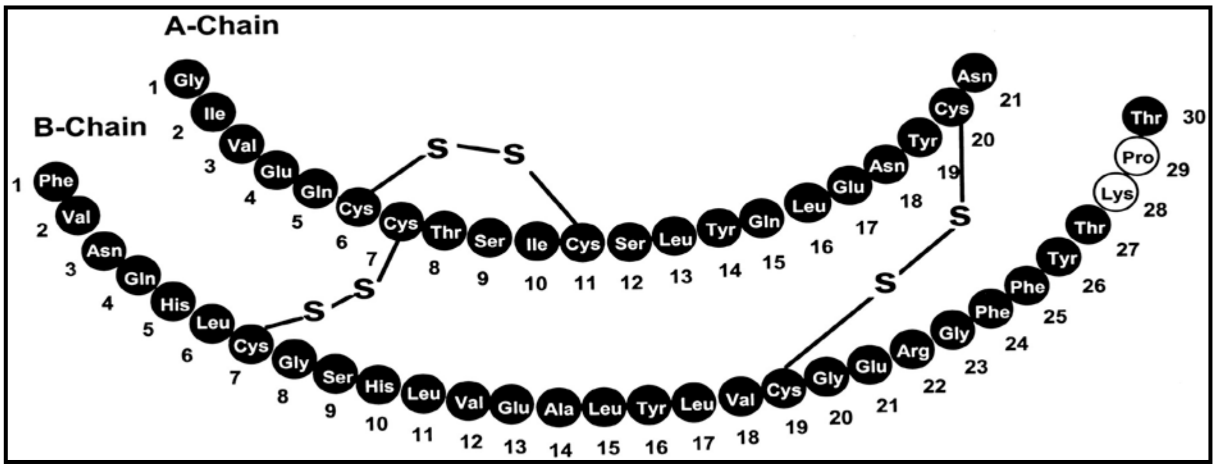
يعد العلاج بالانسولين من اهم طرائق العلاجÐÅ ان كل المرضى المصابين بالنوع الاول IDDM و بعض المصابين النوع الثاني NIDDM بحاجة للعلاج بالانسولين يومياً لتعويض النقص الذي يسببه البنكرياس (Dewitt and Hirsch,2003) . ان عقار الانسولين المستعمل في المعالجة يكون على نوعين: المحور Modified و يكون مفعوله طويل الامد¡ و غير المحور Unmodified يكون مفعوله قصير الامد، انواع الانسولين جميعها مصدرها بشري او من الخنازير¡ او الابقار¡ او خليط منهما (Lynn and Smith,2008)º و لكن لوحظ ان معظم المرضى الذين يعالجون بأنسولين البقر التجاري لأكثر من شهرين تتكون لديهم اجسام مضادة Antibodies ضد الانسولين البقري (Ganong,2003) ¡ أما الآن لقد استعملت الهندسة الوراثية في تخليق الانسولين المشابه لتركيب الانسولين البشري Human Insulin من سلسلة خاصة من بكتريا *Escherichia coli* غير مرضية والذي يساعد في تجنب تكوين الاجسام المضادة (Mycek *et al.*,2000).

ان هذا العلاج لايخلو من حدوث آثار جانبية فالانسولين المستعمل لا يملك الدور نفسه الذي يقوم به الهرمون المنتج في الجسم في منع مضاعفات مرضى السكري و اهمها تصلب الشرايين. يسبب الحقن بالانسولين و بجرعات كبيرة انخفاضاً شديداً في سكر الدم¡ و ازدياد ضربات القلب¡æ اضطرابات ذهنية و قد تتطور الحالة الى الاغماء.

كما ان حقن الانسولين تحت الجلد فضلاً عنÇللآلام الناتجة من الحقن اليومي يؤدي ايضاً الى زيادة الشحم في منطقة الحقن (Karges *et al.*,2007).



شكل (١-٢) الشكل غير الفعال للانسولين (Katzung *et al* .,2006)



شكل (١-٣) الشكل الفعال للانسولين(Steiner *et al* .,2004)

١-١-٥-٢-٢: العلاج بالادوية الفموية الخافضة للسكر
Oral Hypoglycemic Drugs Therapy

توجد خمسة اصناف من الادوية الفموية التي من الممكن ان تستعمل بمفردها او مع الادوية الفموية الاخرى كذلك يمكن ان تستعمل مع عقار الانسولين و هي :-

١. **مجموعة السلفونيل يوريا Sulphonylurease**

تعد هذهِ المجموعة من اكثر العقاقير شيوعاً و استعمالاً من قبل مرضى السكري؛ و تعد ايضاً من افضل الادوية التي تعطى عن طريق الفم من الناحية الاقتصادية و الدوائية (Bell,2004).

يتطلب هذا النوع من الادوية وجود خلايا بيتا البنكرياسية قادرة على افراز هرمون الانسولين حيث ترتبط هذهِ الادوية بمستقبلات السلفونيل يوريا Sulphonylurease receptors في خلايا بيتا و من ثم فان مركبات سلفونيل يوريا تعمل على تحفيز خلايا بيتا لأفراز الانسولين (Ganong,2003; Ozanne *et al.*,1995).

يمكن ان تستعمل بمفردها او مع الانسولين خصوصاً للمرضى المصابين بالنوع الثاني، يتميز هذا النوع من السكري بوجود حالة مقاومة للأنسولين و ان ادوية سلفونيل يوريا تزيد من حساسية الانسجة للأنسولين؛ فعند مزج ادوية سلفونيل يوريا مع الانسولين سوف يحسن السيطرة على كلوكوز الدم (Rivellese *et al.*,2002; Pugh *et al.*,1993). ومن اهم الاعراض الجانبية لهذا العقار هو انخفاض مستوى السكر في الدم و خاصة اذا كان المريض يعاني من بعض المشاكل في وظائف الكلى و الكبد ، كما ان لها القابلية على التجمع في الكلية مسببة عجزها (White,1998).

من انواع هذهِ المجموعة Tolbutamide، وGlibenclamide، وChloroproamide . (Diabetes care,1997)

٢- بايكوانايد Biguanide

تستعمل هذه المركبات بكثرة و لكنها اقل استعمالاً من المجموعة الاولى و ذلك لظهور اعراض جانبية تتمثل باضطرابات الجهاز الهضمي كما انها تسبب زيادة في حموضة الدم Lactic acidosis و تعمل على زيادة استهلاك الكلوكوز من قبل العضلات و انسجة الجسم الاخرى اي تقلل عملية Gluconeogenesis (Stades *et al.*,2004).

تتصف هذه المجموعة بالعمل على زيادة حساسية الخلايا لهرمون الانسولين لكنها لاتعمل على تحفيز افراز الانسولين في خلايا بيتا البنكرياسية (Opara,2006)، يقوم بتقليل قابلية الكبد على انتاج الكلوكوز، و ذلك يعني ان الجسم يحتاج الى كمية كلوكوز قليلة و يحذر من استعماله من قبل المرضى المصابين بعجز الكلية و القلب و ضعف الكبد كما و انها تقلل الشهية للطعام، لذا تعطى عادة للأشخاص البدينين خاصة المصابين بداء السكري من النوع الثاني (Stratton *et al.*,2000)، من انواع هذهِ المجموعة Metformin, Phenformine (Williams *et al.*,2005).

٣- الميكليتنايد Megltinide

يعمل على تحفيز افراز خلايا بيتا في البنكرياس الا انها تولد اعراضاً جانبية عديدة منها اضطرابات في القناة الهضمية؛ و هبوط في مستوى السكر في الدم و من انواعه Repaglinide (Dornhorst,2002).

٤- مثبطات الفا-كلوكوسيديز Alpha-Glucosidase Inhibitors

تعمل على تقليل مستوى الكلوكوز في الدم عن طريق ابطاء عملية امتصاص الكلوكوز في مجرى الدم من قبل القناة الهضمية اي عن طريق تثبيط انزيم Glucosidase المسؤول عن تكسير السكريات المتعددة الى سكريات بسيطة و من ثم تمنع ارتفاع نسبة السكر بعد تناول الطعام و من اعراضه الجانبية الاسهال؛ و انتفاخ البطن؛ و الغازات؛ و قد يُحدث بعض الاضرار في الكبد في حالة تناول جرعات زائدة و من انواعه Acarbose æMiglitol (Luna and Finglos,2001)

.

٥- الثايزوليدانديونز Thiazolidinediones

يعمل على تقليل كلوكوز الدم من العمل على تحسين حساسية الانسولين للأرتباØ بمستقبلاته في الكبد و العضلات.

بعض هذهِ الادوية تمتاز بسميتها الشديدة للدم و الكبد فضلاً عن تأثيراتها الجانبية للقلب و تورم الجسم و الارهاق من انواعه Pioglitazoneæ¡Rosiglitazoneæ¡Troglitazone (Yki-Järvinen,2004; Dey *et al.*,2002).

١-١-٦: مضاعفات داء السكري Complication of Diabetes Mellitus

يعتمد ظهور المضاعفات للمرضى المصابين بداء السكري على مدى السيطرة على مستوى الكلوكوز في الدم و على نمط الحياة و طرائق العلاج التي بدورها تتأثر بعوامل عدة منها:العمر؛ والحالة الاجتماعية؛ و الدعم الصحي للمجتمعات البشرية، فضلاً عن الاعراض التي يعاني منها مرضى السكري و الناجمة عن ارتفاع مستويات سكر الدم فوق المستويات الطبيعية من العطش الشديد و نقص في الوزن و شعور بالتعب و الارهاق ، فان الارتفاع غير الطبيعي يسبب حدوث مضاعفات تشكل خطورة كبيرة على صحة الانسان و هذهِ المضاعفات يمكن تقسيمها على حادة و مزمنة (Goroll and Mulley ,2006;Eteng *et al.*,2008).

١-٢-٦-١: المضاعفات الحادة لداء السكري

Acute Complications of Diabetes Mellitus

ان هبوط الكلوكوز في الدم hypoglycemia هو شائع الحدوث لدى المرضى المصابين بالنوع الاول وذلك عند أخذ جرعات كبيرة من الانسولين و ينتج منها زيادة في افراز العرق و الرعشة ، و الضعف ، و الشعور بالجوع و الغثيان و احياناً يؤدي الى الاغماء (Frier,2004). ارتفاع الحامض الكيتوني السكري Diabetic Ketoacidosis تحدث غالباً بمرضى السكري من النوع الاول بالمصاحبة مع ارتفاع في تركيز الكلوكوز و ينتج منه الشعور بفقدان الشهية و الغثيان و القيء و الحمى و آلام في المعدة (Rewers *et al.*,2008).

او قد يحدث ارتفاع في الكلوكوز مع الفعالية العالية غير الكيتونية Diabetic hyperosmolar non Ketonic وهو شائع الحدوث لدى المرضى المصابين بالسكري من النوع الثاني مع اعراض مثل الجفاف مع كثرة التبول و في حالة شديدة يؤدي الى الاغماء (Baluch and Oommen,2007).

١-١-٦-٢: المضاعفات المزمنة لداء السكري

Chronic complications of diabetes Mellitus

ان مضاعفات داء السكري المزمنة هي المسؤولة عن التلف التدريجي و البطيء و التراكمي الذي تتعرض له انسجة الجسم المختلفة بسبب الارتفاع غير الطبيعي و المزمن للكلوكوز في الدم و منها :-

١- حدوث خلل في الاوعية الدموية، و اضطرابات في ضغط الدم Hypertension، و امراض القلب، و تصلب الشرايين Atherosclerosis، و الذبحة الصدرية، و امراض الشرايين التاجية (Avogaro *et al.*,2004)، و يرفع الكوليسترول و ثلاثي الكليسيريدات (Suryawanshi *et al.*,2006).

٢- حدوث تلف في الاعصاب Diabetic Neuropathy

و خاصة بالعصب الخاص بالارجل و الذراع الذي يسبب الشعور بالخدر و آلام شديدة ، او الاعصاب المتصلة بالجهاز الهضمي الذي يؤدي الى حدوث غثيان و قيء (Spruce *et al.*,2003)

٣- حدوث تلف في الكلى Diabetic Nephropathy حدوث فشل عضلي في الكلية الذي يؤدي الى كثرة التبول و الاستيقاظ في اثناء النوم للتبول حوالي ٢٥-٣٠% من مصابين النوع الاول يعانون من فشل كلوي (Bruce,2003; Caramori *et al.*,2002).

٤- حدوث خلل في شبكية العين Retinopathy، و تشويش النظر Blurred vision تقريباً كل مصابين النوع الاول و ٦٠% من مصابين النوع الثاني يعانون من تلف في الاوعية الدموية لشبكية العين بعد مرور ٢٠ عاماً من الاصابة (Tam *et al.*,2008).

٥- حدوث تقرحات في الاقدام Diabetic foot ulcers (Muller *et al.*,2002).

١-٢: الكلوكوز(سكر العنب) Glucose

يعد الكلوكوز احد السكريات الاحادية الناتجة من عملية هضم الكاربوهيدرات، يتحرر عن هذهِ العملية فضلاً عن الكلوكوز سكريات احادية اخرى و هي: الفركتوز، و الكالكتوز، و المالتوز التي تتحول الى الكلوكوز في الكبد قبل الدخول الى المجرى الدموي. اما المصدر الثاني للكلوكوز هو تحطم الكلايكوجين في الكبد و العضلات بعملية تدعى Glycogenolysis (Mehta,1998).

و يصنع الكلوكوز ايضاً من مصادر غير كاربوهيدراتية مثل: الاحماض الامينية، الكوليسترول، و حامض اللاكتيك بعملية تدعى Gluconeogenesis و التي تحدث في الكبد بالدرجة الرئيسة و في الكليتين بدرجة اقل (Rukkwamsuk *et al.*,1999) و بعد وصوله للمجرى الدموي يستعمله الجسم مصدراً للطاقة في تجهيز العمليات الايضية لأنسجة الجسم المختلفة.

اما من ناحية تركيبه الكيميائي فيحتوي الكلوكوز على ست ذرات كاربون و مجموعة الديهايد على ذرة كاربون في الموقع الاول.

يتراوح معدل تركيز الكلوكوز في مصل دم الانسان ٨٠-١٠٠ ملغم / ١٠٠مللتر، بينما ينخفض في اثناء الصوم الى ٦٠-٧٠ ملغم / ديسي لتر، علماً ان معدل الكلوكوز في الحيوانات المختبرية يتراوح ٩٥-١١٢ ملغم / ١٠٠مللتر(Ganong,2005)

١-٣: الدهون Lipids

مواد طبيعية تذوب في المركبات الهيدروكاربونية لكنها لاتذوب في الماء تتألف من مجموعة غير متجانسة من الجزيئات العضوية الكارهة للماء hydrophobic.

لها اهمية كبيرة في الجسم ، اذ تعمل الدهون بوصفها مصادر خازنة للطاقة و يعمل بعض منها بوصفها مكونات تركيبية اساسية في الاغشية الخلوية ، و يعمل بعضها بوصفهاهرمونات مثل:

الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormone تسهم في اتمام بعض الوظائف في الجسم ففي الدهون تذوب بعض الفيتامينات التي تقوم بوظائف التنظيم الحياتي اوبوصفها مرافقات انزيمية، يمكن تحويل بعض منها الى احماض صفراء bile acids التي لها اهمية كبيرة في استحلاب الدهون في الامعاء.

و تقسم الدهون على ستة انواع و هي الاحماض الدهنية Fatty acids و الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides، و الستيرويدات Steroids ، و الدهون المفسفرة Phospholipids و الفيتامينات (Vitamins (E, D, A, & K و الدهون السكرية glycolipids (Champp and Harvey,1994).

١-٣-١: الاحماض الدهنية (.Fatty Acids (F.A

الحوامض الدهنية حوامض احادية الكاربوكسيل monocarboxylic acid تحتوي على سلاسل كاربونية مختلفة في الطول، و تعد الحوامض الدهنية المكون الرئيس لأنواع مختلفة من الدهون مثل الكليسيريدات الثلاثية(.Triglycerides (T.G و في جزيئة البروتين الدهني واطيء الكثافة low density Lipoprotein (LDL) (Heird and Lapillonne,2005; Donald and Judithg ,1995)

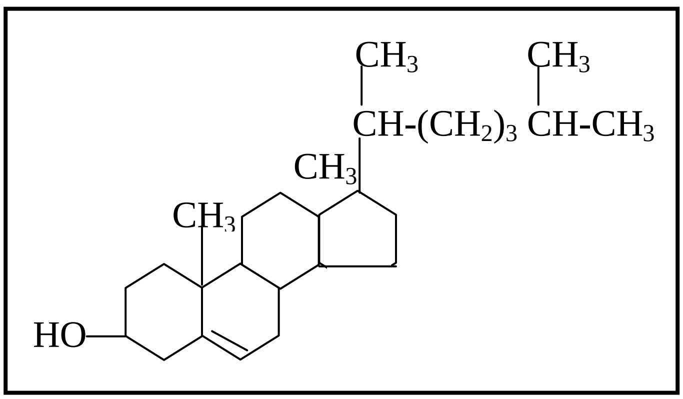
يوجد عادة نوعان من الحوامض الدهنية المشبعة Saturated Fatty acid التي تحوي على سلسلة كاربونية خالية من الاواصر المزدوجة مثل: arachidonic acid ، و Palmitic acid و غيرها. و الاحماض الدهنية غير المشبعة unsaturated fatty acid التي تحتوي على سلاسل كاربونية ذات اواصر مزدوجة واحدة او اكثر بين ذرات الكاربون مثل: Vaccomic acid ، و Oleic acid ، وLinoleninic acid و غيرها (Kusunoki *et al.*,2007).

تتأكسد هذهِ الاحماض الدهنية في الحالات الطبيعية لتعطي Acetyl – CoA الذي يدخل في تصنيع احماض دهنية جديدة او يدخل الى دورة حامض الستريك ليعطي ثنائي اوكسيد الكاربون CO_2 و ماء.

اما في الحالات غير الطبيعية التي تحدث جراء النقص في هرمون الانسولين الذي يحصل اما بسبب داء السكري أو بسبب الجوع الشديد في اوقات المجاعة أو الصيام سوف ينتج منه زيادة في اكسدة الحوامض الدهنية حيث تتجمع كل جزيئتين من Acetyl-CoA المتكونة من عملية الاكسدة في الكبد لتكون Aceto acetic acid الذي يستعمل في تصنيع الكوليسترول و الستيرويدات و

املاح الصفراء أو يستعمل في تصنيع الاجسام الكيتونية ثم يخرج aceto acetic acid من الكبد الى العضلات و الانسجة الدهنية ليتم هضمه اما باختزاله الى β-hydroxybuturic acid أو يتاكسد ليعطي Aceton الذي يتخلص منه الجسم عن طريق الجهاز التنفسي، اما خروج Aceto acetic acid و β-hydroxybuturic acid فيكون عن طريق الادرار ،واللذين يمتازان بكونهما من الايونات السالبة الشحنة فعند خروجهما تخرج معها ايونات موجبة الشحنة كا Na^+ لغرض المحافظة على التوازن الايوني و الذي يسبب فقدان الصوديوم من الدم. كما ان وجود Aceto acetic acid و β-hydroxybuturic acid في الدم و الادرار معاً يسببان حالة التسمم الكيتوني الذي يعاني منه مريض السكري خاصة في النوع الاول بسبب قلة او انعدام الانسولين (Berg *et al.*,2002).

١-٣-٢: الكوليسترول Cholesterol (C)



شكل (١-٤): التركيب الكيميائي للكوليسترول (Donald and Judithg ,1995)

الكوليسترول مادة شمعية موجودة مع الدهون الاخرى في المجرى الدموي و في كل خلايا الجسم. وهو احد انواع الستيرويدات Steroids او البادىء لها Precursor ؛ و هذهِ الستيرويدات تتميز من الناحية التركيبية بوجود النواة الستيرويدية المسماة Cyclopentan-perhydrophenthrene التي تحتوي على مجموعة الهيدروكسيل ذات الاهمية في نفاذ الكوليسترول خلال الاغشية الخلوية(شكل ١-٤) (Eacker *et al.*,2008; Donald and Judithg ,1995).

ينتشر الكوليسترول بشكل واسع في خلايا الجسم اجمع و خاصة النسيج العصبي. كما ويعد المكون الرئيس للغشاء البلازمي Plasma membrane للخلية و لبروتينات الدهنية

Lipoprotein في بلازما الدم. يوجد الكوليسترول في الدهون الحيوانية ولايوجد في الدهون النباتية (Storey *et al.*,2007).

يتميز الكوليسترول بوزنه الجزيئي العالي و بكونه صلباً في درجة حرارة الجسم، كما انه عديم الذوبان بالماء لكنه يذوب بالمذيبات العضوية مثل الاستون(Donald and Judithg ,1995).

يوجد الكوليسترول في بلازما الدم اما بشكل حر Free cholesterol و الذي يعد المكون الرئيس لأغشية الخلايا و يشكل حوالي ٣٠% من مجموع كوليسترول بلازما الدم و الباقي اي ٧٠% يكون على الشكل الاستري Cholesterol ester الذي يوجد سائلاً في بلازما الدم بوصفه حوامض شحمية مثل: Oleic acid، و Linoleic acid ، و Palmitic acid (Rudel and Shelness,2000; Mazzone,1995).

و يعد الكوليسترول المكون الرئيس لأملاح الصفراء bile acids و ستيرويدات القشرة الكظرية Adreno Cortico Steroids و فيتامين D (Makoto,2005).

وتكون مصادره اما مصادر داخلية حيث يصنع داخل الجسم بمقدار ١ غم / اليوم الواحد تقريباً من قبل معظم انسجة الجسم مثل :الامعاء الدقيقة، و الجلد، و الابهر، و الكبد الذي يعد المصدر الرئيس لتكوين الكوليسترول،أو عن طريق مصادر خارجية عن طريق عملية هضم الوجبات الغذائية الغنية به مثل: صفار البيض ،و الدهون الحيوانية حيث يحصل الانسان على 0.3 غم / يوم من الغذاء (Donald and Judithg ,1995).

ان الاصابة بداء السكري يرافقه ارتفاع في مستوى كوليسترول مصل الدم ،و من ثم تطور حالة التصلب الشرياني لدى المصابين بداء السكري لمدة طويلة في حالة الاصابة الشديدة و المزمنة لداء السكري تقل صناعة الكوليسترول في الانسجة بينما يرتفع مستواه في الدم نتيجة لأرتفاع مستوى البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة (LDL)، و الواطئة الكثافة جداً (VLDL) Very low Density Lipoprotein و الحاوية على الكوليسترول بنسبة عالية (Yegin *et al.*,1995; Kostner and Karadi,1988).

ينشأ ارتفاع كوليسترول مصل الدم عند المصابين بداء السكري لاسيما النوع المعتمد على الانسولين من انخفاض طرح الكوليسترول و تحويله الى مركبات اخرى مما يؤدي الى بقاء الكوليسترول في حالة دوران في الدم متحداً مع LDL (Tomkin,2008).

حيث لوحظ في دراسة اجريت على النساء المصابات بداء السكري ان الكوليسترول الكلي في الدم يكون اعلى بنسبة ٢٧% من غير المصابات بالسكري (Tanasescu *et al.*,2004).

كما بين الباحثون Jones *et al.* (١٩٩٦) ان صناعة استر الكوليسترول تزداد في حالة المرضى المصابين بالسكري قياساً بغير المصابين; و ان ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم و الشرايين يؤدي الى احتشاء العضلة القلبية نتيجة لأصابة الشرايين المجهزة للقلب بالتصلب (Ravnskov,2002).

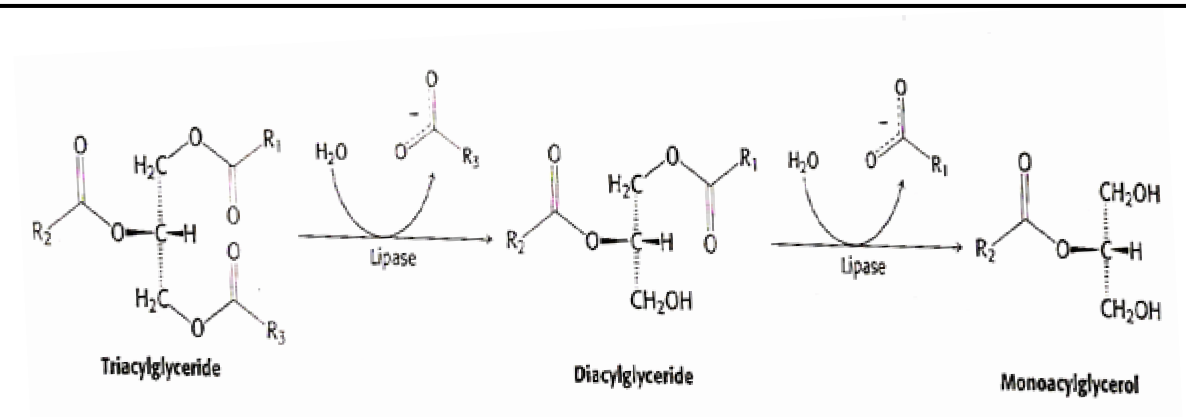
١-٣-٣: الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides (T.G.)

وهي شكل من اشكال الدهون الموجودة في بلازما الدم وتعدّ مصدر لخزن و نقل الطاقة;æتتكون من استرة الكليسيرول Glycerol مع ثلاث جزيئات لحوامض دهنية (Craig,2006)(شكل١-٥).

äÇ ٩٠ - ٩٥ % من الدهون المخزونة في الانسجة هي الكليسيريدات ثلاثية تنتقل في الدم من الانسجة الدهنية الى مواقع العمليات الايضية في الدرجة الاولى منها الكبد و العضلات (Al-Adsoni,2004).

يحصل الجسم على الكليسيريدات الثلاثية فضلاً عن المصادر الداخلية المتمثلة بالكبد و الانسجة الدهنية من مصادر خارجية المتمثلة بالاغذية الحاوية على الدهون اذ تنتقل بعد استخلاصها من الاغذية الى البلازما معظمها على شكل Chylomicrones و VLDL الى مواقع خزنها بشكل جزيئات البروتينات الدهنية LipoproteinæÇ لتجري عليها عمليات الايض. (Wassan and Cassidy,1998; Assmann and Schulte,1992).

يقوم الانسولين بتنشيط عملية تخليق الكليسيريدات في الكبد و الانسجة الدهنية; فضلاًعن دوره في زيادة فعالية انزيم Lipoprotein Lipase (LPL) المتكون في خلايا الانسجة الدهنية و العضلية و الذي يعمل على تحلل الكليسيريدات الثلاثية لبروتينات الدهنية الغنية به (Hany *et al.*,2004; Hayirli *et al.*,2002).



شكل (١-٥) تحول الكليسيريدات الثلاثية الى احماض شحمية احادية الكلسيرول بفعل انزيم الـ Lipase (Berg *et al*.,2002)

١-٣-٤: البروتينات الدهنية Lipoproteins

الدهون مركبات غير ذائبة في بلازما الدم ° لذا فانها توجد مرتبطة مع جزيئات بروتينية خاصة تعرف بالبروتينات الدهنية Lipoproteins (LPs) (Champ and Harvy,1994).

تكون هذهِ الجزيئات عديمة الشحنة تربط مابين الدهون و البروتينات (Pally,1997) و تقوم بنقل الدهون خلال السوائل داخل مجرى الدم و خارجهُ من مناطق صنعها او امتصاصها الى الانسجة المحيطة (Wassan and Cassidy,1998).

تصنف البروتينات الدهنية تبعاً لكثافتها و تشمل الكايلومايكرون Chylomicrone æ¡ البروتين الدهني واطيء الكثافة جداً VLDL ، و البروتين الدهني واطيء الكثافة LDL و البروتين الدهني متوسط الكثافة(Intermediate density lipoprotein (IDL الذي يصنع في الكبد ليأخذ الكليسيريدات الثلاثية من البروتين الدهني الواطيء الكثافة جداً، و البروتين الدهني عالي الكثافة HDL (العلوجي،٢٠٠٢).

١-٣-٤-١: البروتين الدهني الواطيء الكثافة جداً

Very Low Density Lipoprotein (VLDL)

بروتين دهني كبير الحجم يتراوح قطره مابين ٣٠-٨٠ نانوميتر ، غني جداً بالكليسيريدات الثلاثية يصنع بشكل رئيس في الكبد و يصنع بدرجة اقل في الامعاء (Donald and Judithg, 1995) يحتوي على كميات قليلة من البروتين و الكوليسترول (Berg *et al*., 2002). ويتصف بكونه قليل الكثافة و لهُ دور كبير في عملية نقل الدهون المختلفة من الكبد الى بقية انسجة الجسم لغرض الخزن (Donald and Judithg,1995).

١-٣-٤-٢: البروتين الدهني الواطيء الكثافة Low Density Lipoprotein (LDL)

بروتين دهني صغير الحجم يتراوح قطره مابين ١٨-٢٥ نانوميتر (Wasan *et al*.,2002) يصنع LDL في الكبد و في الخلايا الظهارية للامعاء ¡ æكذلك تتكون من هدم الـ VLDL بفعل انزيم LPL محولة اياه الى Intermedial density Lipoprotein و من ثم الى LDL (Serruys *et al*.,2002).

اذ يشكل الكوليسترول نسبة ٦٠% من البروتين الدهني يقوم بنقل الكوليسترول من الكبد الى الانسجة و تتحد مع الكالسيوم و تكون ترسبات في الشرايين الدموية º لذلك فانها تكون خطرة لعلاقتها بتصلب الشرايين (العلوجي ،٢٠٠٢;Colpo,2005) . وقد تبين زيادة تركيز LDL في دم المرضى المصابين بداء السكري مع عدم السيطرة على مستوى الكلوكوز ¡ æكذلك لدى المرضى الذين تزداد لديهم نسبة الاجسام الكيتونية في الدم¡ ممايؤدي الى زيادة مفرطة في نسبة المواد الدهنية في الدم Hyperlipidemia مع احتمال زيادة المواد الدهنية في شبكية العين Lipemia-retinalis æ ظهور طفح مع اورام صفراء Eruptive-Xanthomas (Manocha,2008).

ان زيادة تركيز LDL في دم هؤلاء المرضى يؤدي الى احتمال ترسبه في الشرايين كما يؤدي الى تضيقها و تصلبها ومن ثم حدوث الجلطة و تصلب الشرايين (Qiu *et al*.,2008; Goff *et al*.,2005).

١-٣-٤-٣: البروتين الدهني عالي الكثافة High Density Lipoprotein

æهو البروتين الدهني الاصغر حجماً من بقية اصناف البروتينات الدهنية اذ يتراوح قطره مابين ٧-١٢ نانوميتر و يكون عالي الكثافة اذ يتكون من ٥٠% بروتين وحوالي ٢٠% من الكوليسترول (Wasan *et al*.,2002).

و تحوي على دهون مفسفرة Phospholipids و كميات قليلة من T.G. (Lamarche *et al*.,1999) تصنع الـ HDL بصورة رئيسة في الكبد و الامعاء¡ æكذلك تتكون من تحلل VLDL æ الكايلومايكرون (Kontush *et al*.,2008).

ان الوظيفة الاساسية لها نقل الكوليسترول من الخلايا المحيطية Peripheral الى الكبد لغرض اكسدتها ؛ وقد وجد انخفاضها لدى مرضى داء السكري غير المعتمد على الانسولين اكثر من الاشخاص الطبيعين (Coutinho *et al.*,2008) و يشكل هذا الانخفاض خطورة بتر الاطراف لمرضى السكري المصابين بمرض الشرايين الطرفية (Hiroyoshi *et al.*,2008).

ان المستوى العالي لـ HDL يعد مؤشراً الى ان العمليات الايضية صحيحة لكونه يعمل بوصفه حاملاً لنقل الكوليسترول الى الكبد ليتم هدمه Catabolism و افرازه Secretion خارج الجسم فضلاً عن قيامه بتقليل وصول LDL الى الخلايا الظهارية المبطنة للأوعية ° لذا فله دور مضاد او دور حماية ضد تصلب الشرايين (Assmann and Gotto,2004).

١-٤: الكبد Liver

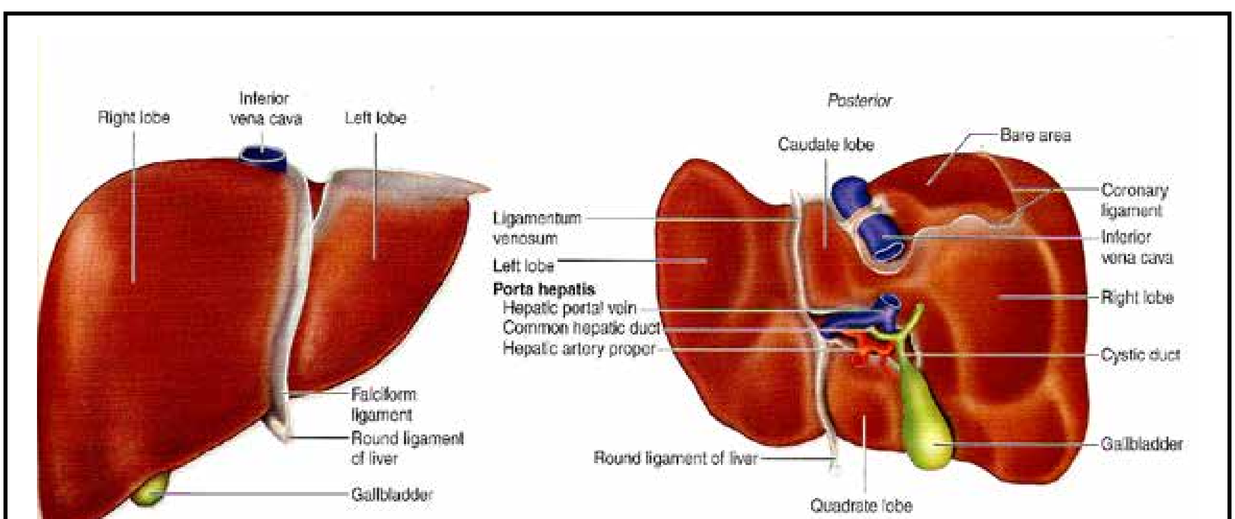
يعد الكبد اكبر عضو غُدي في الجسم ، لونه بني محمر ، مخروطي الشكل اسفنجي التركيب، يقع في الجانب الايمن تحت الحجاب الحاجز، حافته الامامية السفلى تقع خلف حافة القفص الصدري السفلى rib cage. الكبد ليس كتلة واحدة بل مقسم على أربعة فصوص غير متساوية بالحجم فصين رئيسين ايمن و ايسر ¡æالفص الايمة يكون اكبر من الفص الايسر اذ يكون مقسماً على فصين ثانويين هما: الفص الذيلي Caudal lobe ¡æالفص المربع Quadrate lobe (Watson,2002)كما في شكل (١-٦).

يحيط بالكبد محفظة من نسيج ضام تمتد من هذهِ المحفظة حواجز تخترق الكبد و تقسمه على فصيصات عدة Lobules متعددة الاوجه Multi sided، يعد الفصيص الكبدي liver lobule الوحدة الوظيفية الاساسية للكبد يبلغ قطر الواحدة من هذهِ الفصيصات حوالي ١ ملي متر كما يتميز بوجود ثلاثي بوابي في كل زاوية ، و يكون متكوناً من ثلاثة تراكيب رئيسة و هو الوريد البابي الكبدي hepatic portal vein ¡æالشريان الكبدي hepatic artery ¡æ الصفراء bile فضلاً عن الاوعية اللمفاوية و الاعصاب.

كل فصيص يحتوي على وريد مركزي central vein محاط بخلايا برنكيمية حشوية مكعبة الشكل تعرف بالخلايا الكبدية hepatocyte و مرتبة بشكل اشرطة و مابين هذهِ الاشرطة توجد فسح دموية تدعى بالجيبانيات Sinusoids ، وفضلاً عن الخلايا الكبدية تكون الجيبانيات مبطنة بنوعين

من الخلايا هما :الخلايا البطانية الاندوثيلية Endothelial cells ¡æخلايا كبفر البلعمية Phagocytic Kupffer cells (Mckiley and O'Loughlin , 2006).

يقوم الكبد بتنظيم مستوى الكلوكوز في الدم و مايزيد عن حاجة الجسم يخزن بوصفه نشاء حيواني Glycogen و الذي يحوله الى كلوكوز عند الحاجة. كماتقوم خلايا كبفر Kupffer بتخليص الجسم من السموم و العديد من الادوية. كما و تنتج خلايا الكبد السائل المراري الذي يحوي على الكوليسترول و الدهون المفسفرة و البيليروبين و املاح الصفراء و يصنع الكبد البروتينات الدهنية كمايقوم الكبد بانتاج بروتينات الدم مثل الألبومين Albumin فضلاً عن الكلايكوجين يقوم الكبد بتخزين الدهون و الفيتامينات التي تذوب في الدهون (Vitamins A, D, E &K) و المعادن مثل النحاس و الحديد . لذا يعد الكبد العضو الرئيس المسؤول عن ايض الكربوهيدرات و الدهون و البروتينات و الاحماض الامينية (Watson,2002 ; Mckiley and O'loughlin , 2006).



شكل (١ - ٦) تركيب الكبد (Mckiley and O'loughlin, 2006)

١ - ٤ - ١: انزيم كلوتاميك – اوكزالواسيتيت ترانس امينيز

Glutamic Oxaloacetic transaminase (GOT*)*

ويسمى ايضاً بـ اسبيريت امينو ترانس امينيز(Asparat amino Transaminase (AST

يوجد انزيم الـ GOT في معظم الانسجة مثل : القلب ¡æالكبد ¡æالكلية ¡æالبنكرياس¡æالعضلات و لكن بنسب متفاوتة اذ يحوي القلب على اعلى نسبة و من ثم الكبد (Coppo *et al* .,2005).

لـوحظ ارتفـاع مسـتوى الانـزيم عنـد حصـول تلـف للأنسـجة وعنـد التهـاب الكبـد infective hepatitis كما يزداد مستواه في حالة التهاب البنكرياس الحاد Acute Pancreatic و هذه الزيادة لوحظت في نصف المرضى المصابين بالتهاب البنكرياس الحاد ¡ في حين ينخفض مستواه في حالة الحمل او نقص فيتامين B في الغذاء المتناول(Tchounwou *et al*,2004).

١ - ٤ - ٢ : انزيم كلوتاميك بايروفيك ترانس امينيز

Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT)

و يسمى ايضاً الالنين امينو ترانس فيآيز (Alanine amino Transferase (ALT ¡æ يوجد ايضاً في معظم الانسجة حيث يحتوي الكبد على النسبة الاعلى منه تليه الكلية و من ثم القلب º لذلك يعد هذا الانزيم الاكثر استعمالاً في تشخيص امراض الكبد قياساً بالـ GOT (Coppo *et al* .,2005).

يـزداد مسـتوى انـزيم الـ GPT فـي حالـة ضـررÂæ مـوت الخلايـا الكبديـة hepatocyte damage ¡æتليـف الكبـد Cirrhosis ¡æسـرطان الكبـد hepatic tumor ¡æالتهـاب الكليـة Kidney infection ¡æالتلوث الكيميائي Chemical Pollution¡æاحتشاء العضلة القلبية Myocardial infection (Thomas, 2000).

١ - ٤ - ٣ : انزيم الكرياتين كاينيز (Creatine Kinase (CK

و يعرف بـ Phosphocreatine Kinase æ Creatine Phosphokinase يتكـون الكريـاتين داخليـاً فـي الكبـد مـن ثلاثـة حـوامض امينيـة و هـي: الارجـنين Arginine ¡æالكلايسـين Glycine ¡æالميثيـونين Methionine. و بعـد تكونـه ينتقـل الـى الـدورة الدمويـة حيـث يتـوزع الـى خلايا عديدة و خاصـة الخلايا العضلية ¡æ يتركز وجوده في كل من السايتوبلازم و المايتوكوندريا (Kreider,1998).

حيـث يقـوم بـدور مهـم فـي عمليـات الطاقـة الحياتيـة عـن طريـق ارتباطـه مـع الفوسـفات ليكـون Creatine phosphate الذي يعمل على فسفرة ادينوسين ثنائي الفوسفات (Adenosine (ADP Diphosphate الـى ادينوسـين ثلاثـي الفوسـفات (Adenosine triphosphate (ATP (Takeuchi *et al*.,2003).

يعد CK مفيداً في تشخيص الامراض المختلفة حيث اشارت العديد من الدراسات الى ارتفاع فعالية الانزيم عند الاصابة بالاحتشاء القلبي و تُنسب الزيادة في نشاط الانزيم الى تلف الحاصل في غشاء الخلية و الذي يؤدي الى تحرير الانزيم و ظهوره في الدورة الدموية (Khalid and Mahmood,2006).

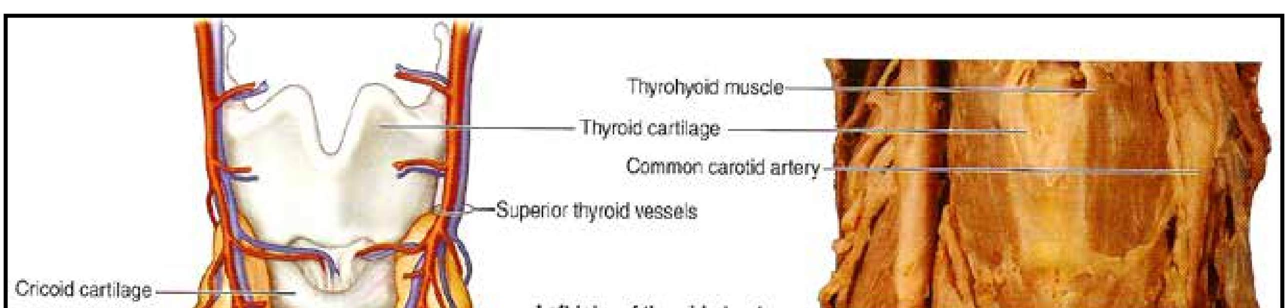
١-٤-٤: داء السكري والتغيرات الانزيمية

Ãشارت العديد من الدراسات ان الاصابة بداءالسكري يرافقه اختلال وظيفي للكبد والعضلات وما ينتج من هذا الاختلال من تغيرات انزيمية منها CPK¡GPT¡GOT æمن هذه الدراسات ما قام به. Rao *et al* (١٩٨٩) لمعرفة مستوى فعالية انزيمي GPT ¡GOT في مصل المصابين بداء السكري اذ وجæ علاقة واضحة بين فعالية الانزيم و مستوى السكر في الدم .واظهرت دراسة اخرى زيادة في فعالية كل من انزيمي GOT ¡ GPT عند المرضى في بداية التشخيص والمرضى في بداية ميلهم الى تكوين الحامض الكيتوني (Henderson *et al*.,1988) وفي دراسة اخرى وجد ان زيادة انزيم GPT قد يكون ثانوياً بسبب المعالجة بالادوية الفموية الخافضة للسكر (Goldberg æ*et al*.,1977) اظهرت دراسة لانزيم CPK ان فعاليته تزداد في مرضى السكري زيادة متذبذبة وخاصة المتناظر الانزيميCK-MB (Lazarove *et al*.,1990).

في حين اظهرت دراسة اخرى ان فعالية انزيم CPK لاتتغير عند الاصابة بداء السكري (Gayathri and Kannabiran,2008).

١-٥: الغدة الدرقية Thyroid Gland

تعد الغدة الدرقية من الغدد الصم المهمة في اجسامنا و اكبرها وزناً اذ يبلغ وزنها في الانسان البالغ حوالي ٢٥ غم (Miller and Nettervile,1999) تقع الغدة الدرقية في الرقبة تحت الحنجرة وتحتوي على فصين يغطيان السطح البطني للقصبة الهوائية شكل (١-٧) (العلوجي،٢٠٠٢) تفرز الغدة الدرقية محتوياتها من الهرمونات الى الدم مباشرة لتقوم بالتأثير في الخلايا الهدف لتنظيم عملها (Ravichand *et al*.,2005).



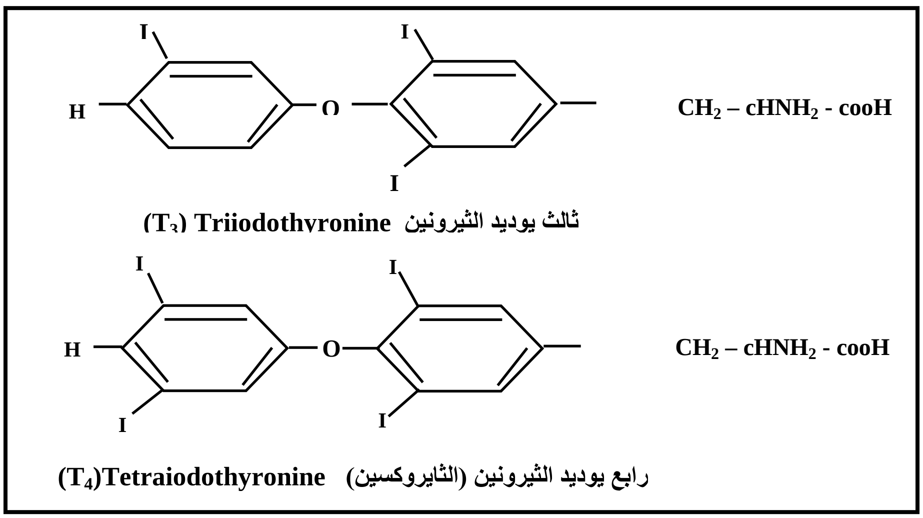
شكل (١-٧) موقع الغدة الدرقية (Mckiley and O'loughlin, 2006)

١-٥-١: هرمونات الغدة الدرقية Thyroid Hormones

تفرز الغدة الدرقية هرمونات فعالة ايضياً تنظم التفاعلات الحياتية و الوظائف الايضية حيث تلعب دوراً مهماً في المحافظة على مستوى الايض في الانسجة ، كما تؤثر هذه الهرمونات في الدوران العام و بروتينات البلازما (Eric *et al.*,2006) فضلاً عن الآليات الايضية المختلفة مثل تأثيرها على زيادة صرف الطاقة الاساسية للجسم و المستعملة في العمليات الايضية لكل من: البروتينات ¡æالكربوهيدرات ¡æالدهون (Pucci *et al.*,2000).

حيث تفرز الغدة الدرقية هرمونيين رئيسين الاول T_4 Thyroxin æ¸Tetraiodothyronine æ الاخر T_3 Triiodothyronine اللذان يكونان مسؤولين عن تنظيم معدل الايض في الجسم، ونمو الجنين، ونضج العظام، والنمو الطبيعي للجسم ¡æكذلك نمو النسيج العصبي و تميزه و تخصصهِ شكل (١-٨) (Doherty and Way,2005).æيؤثران في الجهاز العصبي المركزي æالمحيطي فغياب الهرمونين يؤدي الى بطيء في النضوج العقلي ¡æارتفاع مستوى البروتينات السائل المخي النخاعي.æتعمل هرمونات الغدة الدرقية على Òيادة معدل امتصاص الكربوهيدرات وقلة في مستوى الكوليسترول في المجرى الدموي عن طريق تأثيرها في آليات وظائف الكبد (Courtin *et al.*,2005; Chan and Roet,2003).

ومن مضاعفات داء السكري ظهور اختلالات في وظيفة الغدة الدرقية وبالاخص حصول إنخفاض في هرموناتها (Abu-Samak *et al*.,2006) فقد اشارات العديد من الدراسات الى وجود علاقة فسيولوجية وكيموحياتية ما بين هرمون الانسولين وهرمونات الدرقية في تاثيرها في ايض الكربوهيدرات والبروتينات والدهون لذا فان زيادة او نقصان اي منهما يؤثر في فعالية الاخر (Udiong *et al* .,2007) حيث ذكر Vondra *et al.* (2005) ان مرضى السكري اكثر عرضة للأصابة بأمراض الدرقية ٢-٣ مرات قياساً بالاصحاء.كما بين Ghubb *et al* . (2005) الى وجود تداخل ما بين اعتلال الدرقية وهرمون الانسولين وسكريمن النوع الثاني.كما ان الاصابة بالسكري من النوع الاول نتيجة لتحفيز المناعة الذاتية تكون عادة مصحوبة بأمراض الدرقية (Islam *et al*.,2008) .



شكل (١-٨) هرمونات الغدة الدرقية (Doherty and Way,2005)

١-٦: القطب *Tribulus terrestris* L.

١-٦-١: الوصف المظهري Macroscopic Description

نبات حولي منبطح Postrate 70 -30 سم ، ويحمل اوراقاً مركبة ريشية متقابلة (٤ - ٧) واحدة من كل زوج اصغر من الاخرى ، والسيقان متفرعة ذات شعيرات شوكية طويلة ومبعثرة ، وازهار ابطية صفراء اللون ، ومنفردة ، وثنائية الجنس، ومتناظرة شعاعياً وتتكون من ٥ بتلات . يمتاز هذا النبات بثماره كروية شوكية حيث تتكون من مكورات اوثميرات mericarps وعادة ماتكون شائكة خشبية لكل منها زوجان من الشوك الصلب الحاد واحد من هذين الزوجين اطول من الآخر

æ فـي كل مكـورة كثيـر مـن البـذور وبينهمـا فواصـل مستعرضـة، ونسـجتها صـلبة ، وعديمـة الرائحـة وطعمها مر ولاذع قليلاً. ينبت في شهر نيسان ويزهر في الصيف اخضر طوال الصيف ثم يجف ويموت.

ينتمي هذا النبات الى العائلة الحرملية Zygophyllacea .
(Kianbankht and Jahaniani 2003; Mossa, 1987; Daoud, 1985)



شكل (١ - ٩) نبات القطب.*Tribulus terrestris* L.

١ - ٦ - ٢: الموطن البيئي Habitat

ينتشـر نبـات القطـب فـي حـوض البحـر المتوسـط والمنـاطق الدافئـة مـن آسـيا كلهـا وافريقيـا والامـريكتين الشـمالية والجنوبيـة واسـتراليا (Kostova, 2002) . وينمـو كـذلك فـي جنـوب وشـمال الجزيـرة العربيـة وكـذلك ينمـو فـي مصـر؛ وليبيـا؛ والسـودان؛ وقطـر؛ والامـارات؛ والكويـت؛ وسـوريا؛ والسعودية (Awadh *et al*., 2001 ;المنظمة العربية للتنمية الزراعية ١٩٨٨).

كمـا ينمـو القطـب فـي كـل مـن الاردن وعمـان وايـران وافغانسـتان وتركيـا ولبنـان (Daoud, 1985) وفي المغرب وفي بلغاريا ورومانيا وهنغاريا وسلوفاكيا (Salamon, *et al*.,2006).

ينتشر في العراق في الحقول والبساتين والمزارع والمشاتل والحدائق كدغل مزعج وعلى حافات الطرق؛ كما يوجد في مناطق الغابات في السليمانية والموصل وفي مناطق السهل الرسوبي وكركوك وفي المناطق الصحراوية فضلاً عن نموه في المحافظات الوسطى والجنوبية مثل المقدادية والنعمانية وفي منطقة الزعفرانية في بغداد والحلة والعمارة والرمادي والرطبة والحبانية (Townsend and Guest , 1980) .

١-٦-٣ : تسمية البنات Naming Plant

جاءت تسمية الجنس Tribulus من الكلمة اللاتينية Tribolos حيث Tri تعني ثلاث ، bolos يعني اشواك اذ تكون الثمرة ثلاثية الاشواك (Townsend & Guest, 1980). وللنبات عدد من الاسماء الشائعة نظراً لانتشار النبات عالمياً ففي العراق يسمى كطب (Cutub) وكذلك يعرف بالحسك او بستناج، وفي مصر يعرف بـ(اخلة)Akhula وفي مراكش واندونيسيا يعرف بـ (حمص الأمير) Prince's Chickpeas (Townsend & Guest, 1980).

كما يسمى بـ(ضرس العجوز) ؛او ظفيرة العجوز ؛ او ابرة العجوز في سوريا و افريقيا الجنوبية ؛ويسمى بـ(خُنجره) باللغة الكردية و(شكوهنج) في ايران ويسمى في السعودية بهتراب وحسك(عقيل وآخرون؛ ١٩٨٧)؛ وفي الهند يسمى Gokshura و Gokharn ؛ وفي اليابان Isitoho وفي الصين Chili و Yingjili ؛ وباللغة الانكليزية Burnut و Yellow vine و Goathed و Caltrops و Puncture vine.

(Al-Bayati and Al- Mola ,2008; Salamon *et al*., 2006; Topia *et al*., 1994).

١-٦-٤: المحتوى الكيميائي Chemical constituents

يحتوي نبات القطب على انواع عديدة من المركبات الكيميائية مثل: الصابونيات ، والقلويدات، والفلافونات ؛ والزيوت الطيارة والثابتة (Sangeeta *et al*., 1994; Mossa *et al*., 1987) فعالية بايولوجية فتعمل مضاد للالتهابات ومضاد فطري ومضاد سرطاني ولها فوائد اخرى من هذه المركبات الصابونينات الستيرويدية Steroidal Saponins. والمعروف منذ وقت طويل على انها واسعة الاستعمالات العلاجية (Dincher *et al*.,2008) ويشمل كل من: diosin و gracillin و Kikuba و Protodiosin و glycoside و terrestorsin

كما يحتوي. (Li *et al*.,2002) neotigogenin æ tribulosi æ F- gitonin æGitonin على فلافونات flavonoid وتشمل كل من: Kaempferol æ glycosides æ kaempferol æ quercertin كما يحتوي على الاحماض الدهنية Fatty acids كـ Palmitic acid æ Stearic æ Oleic æ linoleic (kostova *et al*., 2002; Adaikan *et al*.2000) .

كما تحتوي و بكميات قليلة القلويدات ومشتقات Cinnamic amid æ Suger (Bremner *et al* ., 2005; Annad *et a*l.,1994) فضلاً عن وجود زيوت ثابتة واساسية Fixed and essential oils æ بورفرين Porphyrin æ سابوجنين Sapogenin æ ٢٥ نوعاً من الكلايكوسيدات الفلافونيدية Flavonoid- glycosides والراتنج resin الذي هو مصدر الرائحة للثمار aroma (Mossa *et al* .,1987)

كما بين Abdul-wahed (2002) ان نبات القطب يحوي على نسبة عالية من مادة الدايوسجنين Diosgenin قد تصل من ١.٦% الى ٢% æ هذه النسبة جيدة قياساً بالنسب الموجودة في النباتات الاخرى المعتمدة مصدراً لمادة الدايوسجنين من الناحية الاقتصادية في الصناعة الدوائية مما يشجع استغلال نبات القطب بوصفه مصدراً اقتصادي للمادة الاولية في الصناعات الدوائية المهمة.

١-٦-٥: الأهمية الاقتصادية

نبات القطب من النباتات المهمة اقتصادياً فقد عرف منذ زمن طويل في العراق فضلاً عن مناطق عدة في آسيا واوربا فهو يعد من نباتات المراعي الذي تفضله الجمال والاغنام الا ان هذا النبات إذا تناولته الحيوانات بكميات كبيرة يسبب لها الترنح(Bourke,1992) وفقدان الوزن والتسمم. وبسبب ثماره الشائكة فانه يسبب تخديش افواه الحيوانات ويقلل قيمة الاصواف بسبب التصاقه فيها. كما يمكن الحصول على بعض المركبات الغذائية من هذا النبات فثماره تحوي على سكريات اذ وجد الباحثون .Hung *et al* (1991) ان المستخلصات المائية لهذا النبات تحوي على سكريات متعددة Polysaccharides متنوعة. ويعد هذا النبات من النباتات المغذية والمسمنة لجسم الانسان ولم تسجل اعراضاً ضارة على الانسان (Antonio, 2000).

كما واستخدم النبات في مجال انتاج مبيدات الادغال والآفات الزراعية اذ وجد Awwad *et al*.(1988) ان الزيوت المستخلصة من بذور النبات لها تأثير قاتل للحشرات Insecticide بعد خلطها مع مبيد Deltamethrin . كما اظهرت المستخلصات الميثانولية لهذا النبات فعالية مضادة

للنيماتودا *elegans Caenorhubditis* المتطفلة على النباتات بسبب وجود الصابونينات (Deepak, 2002).

١-٦-٦: الاهمية الطبية

الجزء الطبي الاساسي من النبات هو الثمار نظراً لاحتواءه على المركبات الفعالة هذا فضلاً عن احتواء الاجزاء الهوائية وجذور هذا النبات على مركبات فعالة ذات اهمية طبية كبيرة. حيث استخدمت ثمار النبات كمادة مرطبة ومقوية وتوصف لعلاج السيلان على شكل نقيع (Ody, 2000) كما ان الثمار تستخدم كمادة قابضة Astringent وفي معالجة الروماتزم الحاد Acute Rheumatism(المنظمة العربية للتنمية الزراعية، ١٩٨٨).

وتفيد صاونينات هذا النبات في معالجة تشنج العضلات الملساء والآم القولون (Acarasoy *et al*., 1988). ولقد بين Annad *et al*. (1994) äÇ للمستخلص الكحولي لثمار القطب قدرة على الوقاية من تكون الحصى في الجهاز البولي Uroliths . كما اظهر المستخلص الكحولي لبنات القطب تثبيطاً ضد بكتريا *Staphylococcus aureus* الموجبة لصبغة جرام æبكتريا *Proteus mirabilis* السالبة لصبغة جرام المعزولتين من اخماج المجاري البولية التي امتازت بمقاومتها لفعل مضادات الحياة (الزهيÑ أ¡ ٢٠٠٥).

وللمستخلص الميثانولي تأثير مضاد لسرطان الدم Leucocytosis ويمنع ارتفاع مستوى اليوريا في المصل (Harda *et al*., 1999; Wang, 1990) وللمستخلص المائي تأثير مدرر وقابلية على تفتيت الحصى في الكلى والمرارة .

كما ويعمل المستخلص المائي والميثانولي مضاÏ لضغط الدم العالي Antihypertensive وموسعاً للاوعية الدموية Vasodilator (Phillips *et al*., 2006) ، كماæيعمل مضاÏ بكتيرياًÇÐ اظهر المستخلص الايثانولي لثمار القطب فعالية ضد بكتريا *Bacillus cereus, Bacillus sutits*_ فضلاً عن فعاليته ضد بكتريا *Cornbactrium diphtheriae* المسببة لمرض الخناق وبكتريا *Proteus Vulgaris* المسببة لألتهاب المجاري البولية فضلاً عن المستخلص نفسه للجزء النباتي نفسه اذ يعمل مضاÏ فطرياً ضد فطر *Candida albicans* المسببة لالتهابات الجلد والمجاري البولية (Al-Bayati and Al- Mola, 2008) .

ويستعمل في الصين لازالة عتمة العين ¡ ولحث الدورة الدموية ¡ ولايقاف الحكة في الامراض الجلدية ¡ ولوجع الرأس ¡ واحمرار العين المصحوب بغشاوة (Guo *et al*.,1997). كما ان القطب يساعد على تقوية العضلات وقد استعمله الرياضيون لهذا الغرض(Rogerson *et al* .,2007)

اما من الناحية الجنسية فللنبات فوائد عديدة اذ ان المركب Protodioscin يفيد في معالجة العقم Infertility (Poprozccki *et al*., 2005) وتنشيط الغريزة الجنسية في الرجال (Gauthaman, 2003).

وذكر Tawfiq(2007) ان المستخلص المائي لبنات القطب يعمل على زيادة الهرمونات الجنسية الهرمون المحفز للجريب FSH والهرمون اللوتين æLH التيستوستيرون Testosterone¡ وفي اناث الفئران يهيء الارحام ويزيد خصوبتها مع زيادة عدد المواليد وتقليل مدة الحمل.

اما من حيث تأثيره في السكري فقد اوضحت احدى الدراسات ان لاعطاء القطب لمرضى السكري يساعد على زيادة الرغبة الجنسية Orgasm (Adimoelja and Ganeshen, 1997).

وفي دراسة اخرى اجريت على فئران مصابة بالسكري تجريبياً اوضحت ان صابونيات النبات تفيد في تقليل مستوى الكلوكوز في مصل الدم (Amin *et al*., 2007; Li *et al*.,2002). æ تقليل مستوى الكليسيريدات الثلاثية Triglyceride ومحتوى الكوليسترول والبروتين الدهني واطيء الكثافة LDL في البلازما (Chu *et al*., 2003; Li *et al*., 2002).

٢ - المواد وطرائق العمل Materials & Methods

٢-١ : الاجهزة المستخدمة Apparatus used :-

استخدمت الاجهزة المدرجة في القائمة ادناه:

الجهاز	الشركة المصنعة (المنشأ)
١. مجهر ضوئي Light microscope	Olympous(Japan)
٢. جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Beckman (England)
٣. جهاز قياس الهرمون Mini VIDAS	Bio Merieux (France)
٤. جهاز الطرد المركزي المبرد Cooling centrifuge	LKB(Philinda)
٥. ميزان حساس كهربائي Sensitive Electric Balance	Sartorius(Germany)
٦. جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	CECIL / CE – 1011(England)
٧. مجمدة Freezer (36)	Concord (Lebanon)
٨. جهاز تقطيع السلايدات Rotary microtome	Leitz – wetzlar (Germany)
٩. مطحنة كهربائية Electric Grinder	Arthur H. thomasCo. (U.S.A)
١٠. جهاز تقطير الماء Water Distiller	Gallenkamp(England)
١١. حمام مائي Water Bath	Memmert (Germany)
١٢. فرن كهربائي Electric Oven	Memmert (Germany)
١٣.محرك كهربائي Electric Shaking	Gallenkamp(England)
14.مصدر للأشعة فوق البنفسجية UV-Cabinet	U.V.P.CC60(U.S.A)

٢-٢ طرائق العمل Methods :-

٢-٢-١: جمع القطب Collection of *Tribulus terrestris*

تم شراء الثمار Pods من الاسواق المحلية وصنفت من قبل الاستاذ الدكتور علي الموسوي في معشب كلية العلوم – جامعة بغداد تحت الاسم العلمي *Tribulus terrestris* التابعة للعائلة النباتية الحرملية Zygophyllaceae. وبعد تنظيفها جيداً حولت الى مسحوق ناعم باستعمال المطحنة الكهربائية Grinder حفظت المواد المطحونة في الثلاجة بدرجة 4 ^{o}م لحين الاستعمال .

٢-٢-١-١: تحضير المستخلص الكحولي الخام
Preparation of Crude Alcoholic extract

استخدمت طريقة Anessiny and Perez (1993) لغرض تحضير المستخلص وذلك بوزن ١٠٠ غم من المسحوق النباتي ووضع في بيكر سعة ١٠٠٠ مل وأضيف اليه ٥٠٠مل كحول اثيلي ٧٠% وترك المزيج لمدة ٢٤ ساعة في في حمام مائي بدرجة 37°م، ثم وضع في محرك كهربائي لمدة ساعة،ثم رشح المحلول بالشاش ثم وزع الراشح في انابيب جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/ دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة . اخذ الرائق اهمل الراسب ووضع بأطباق بتري زجاجية داخل فرن تجفيف بدرجة37°م وبعد تمام التجفيف قشط المستخلص . كان وزن المستخلص الخام الناتج من ١٠٠ غم من القطب هو١٠غم اي بنسبة ١٠%؛ حفظ المستخلص في قناني زجاجية محكمة الغلق في الثلاجة لحين الاستعمال.

٢-٢-١-٢: الكشوفات الكيمائية لبعض المركبات الفعالة في نبات القطب:

اجريت بعض الكشوفات على المستخلص الكحولي لنبات القطب .

- **الكشف عن الصابونينات (Saponins)**

اتبعت الطريقة الواردة في (Shihata, 1951) للكشف عن الصابونينات وعلى النحو الاتي:-

اضيف ٥مل من المستخلص الكحولي الى٣ مل من محلول كلوريد الزئبقيك Mercuric chloride ويشير ظهور الراسب الابيض على ايجابية الكشف. ويمكن ايضاً الاستدلال على وجود الصابونين برج ٥ مل من المستخلص الكحولي بشدة في انبوبة اختبار لمدة نصف دقيقة وتترك الانبوبة في وضع عمودي لمدة ١٥ دقيقة ويستدل على ايجابية الفحص بظهور رغوة كثيفة.

- **الكشف عن الفلافونات (Flavones)**

اعتمدت الطريقة .Jaffer *et al* (1983) للكشف عن الفلافونات وذلك بمزج كميات متساوية من محلول A ومحلول B .يتكون محلول A من ٥ مل من المستخلص النباتي؛ بينما يتكون محلول B من ١٠ مل من ٥٠% كحول الاثيلي مضافا اليه ١٠ مل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم KOH وبتركيز (٥٠%) ايضا . ان ظهور اللون الاصفر يدل على وجود الفلافونات.

- **الكشف عن التربين والستيرويد (Terpenes & Steroid)**

اتبعت طريقة (Al- Abid, 1985) في هذا الكشف وذلك باذابة ١ غم من المستخلص الكحولي الجاف في قليل من الكلوروفورم واضيف اليه قطرة من حامض الخليك اللامائي ثم اضيف قطرة من حامض الكبرتيك المركز . ان تلون المستخلص باللون البني دليل احتواءه على التربين؛ واذا تكون بعد(٣-٥) دقائق لون ازرق داكن فذلك يعني احتواءه على الستيرويد.

- **الكشف عن الكومارين (Coumarin)**

كشف عن الكومارين بوضع قليل من المستخلص النباتي في انبوبة اختبار وغطيت الانبوبة بورق ترشيح مرطبة بمحلول هيدروكسيد الصوديوم NaoH المخفف ووضع في حمام مائي water bath مغلي لمدة١٠ دقائق ؛بعدها عرضت ورقة الترشيح الى مصدر للأشعة فوق البنفسجية UV-light. ان ظهور اللون الاصفر المخضر دليل اكيد على وجود الكومارين .(Geisman , 1962)

- **الكشف عن الزيوت الطيارة (Volatile oils)**

اعتمدت طريقة الكشف عن الزيوت الاساسية كما ورد Ê في (Indian Herbal Pharmacopoeia,1998) وذلك بأخذ ١٠ مل من المستخلص ورشح؛ بعد ذلك شبعت به اوراق الترشيح وعرضت الى مصدر للأشعة فوق البنفسجية ويدل ظهور اللون الوردي البراق على وجود الزيوت الطيارة.

- **الكشف عن التانينات (Tannins)**

اتبعت الطريقة الواردة في (شامي، ١٩٨٢) للكشف عن التانينات وذلك بأخذ ٥٠ مل من المستخلص ؛ قسم على قسمين اضيف للقسم الاول ١% خلات الرصاص Lead acetate للاستدلال على وجود التانينات بظهور راسب هلامي القوام . بينما اضيف للقسم الثاني محلول١% كلوريد الحديديك Ferric chloride؛وظهور اللون الازرق يدل على وجود التانينات.

- **الكشف عن الراتنجات (Resins)**

تم اخذ ١٠مل من المستخلص واضيف له ٢٠ مل ماء مقطر محمض بحامض الهيدروكلوريك HCl ٤% ويستدل على ايجابية الكشف بظهور عكوره Turbidity. (شامي، ١٩٨٢).

- **الكشف عن القلويدات (Alkaloids)**

اعتمدت الطريقة الواردة في(البالاني، ٢٠٠٣) للكشف عن القلويدات اذ تم اخذ ٥ مل من المستخلص ورشح واضيف للراشح بضع قطرات من كاشف دراكندوف المحضر على وفق طريقة Harborn (1973) حيث حضر محلول من نترات البزموث وذلك باذابة ٢٠غم من نترات البزموث في ٨٠ مل من الماء المقطر وحضر محلول من يوديد البوتاسيوم باذابة ١٦غم من يوديد البوتاسيوم KI في ٤٠ مل في الماء المقطر ¡ومزج المحلولان بنسبة ١:١ .äÇ ظهور راسب برتقالي محمر يدل على وجود القلويدات .

- **الكشف عن الكلايكوسيدات (Glycosides)**

اتبعت طريقة Harborn (1973)æوذلك بوضع ١مل من المستخلص الكحولي في انبوبة اختبار واضيف اليه ٢ مل من كاشف بندٌكت المحضر حسب ما ورد في Stahl (١٩٦٩) من اذابة 137 غم من سترات الصوديوم¡æ ١٠٠غم من كربونات الصوديوم المائية في ٨٠٠ مل من الماء المقطر ¡ ثم رشح المحلول واضيف اليه محلول كبريتات النحاسيك ١٧.٣ غم في 10 مل من الماء المقطر¡ ثم اكمل الحجم الى 1000 مل باستخدام الماء المقطر. ثم نقل مزيج المستخلص مع كاشف بندكت الى حمام مائي مغلي لمدة ٥ دقائق ¡ويدل اللون الاحمر على ايجابية الفحص.

- **الكشف عن المواد الفينولية (Phenolic Compound)**

اتبعت طريقة Harborn (1973) وذلك باضافة ٣ مل من المستخلص الى ٢ مل من كلوريد الحديديك المحضر باذابة ١غم من كلوريد الحديديك في ١٠٠ مل من الماء المقطر . ان ظهور اللون الاخضر المزرق دليل على ايجابية الكشف.

٢-٢-٢: حيوانات التجربة Experimental Animals

تضمنت الدراسة استخدام ٢٠ انثى من الارانب المحلية Local Rabbits في اعمار تتراوح بين ١٠- ١٤ شهراًæتراوحت أوزانها ما بين ١٤٦٥- ١٦٥٠غم. تم ايواءها في البيت الحيواني التابع لمركز بحوث التقنيات الاحيائية/ جامعة النهرينÐÅ وضعت الارانب في اقفاص

معدنية نظيفة ومعقمة اعدت لهذا الغرض؛ وتركت الارانب لمدة اربعة اسابيع لغرض التأقلم على ظروف التجربة ؛إذ تراوحت درجة الحرارة ٢١- ٢٣م° وضوء ١٣ ساعة يومياً واعطيت الماء والعليقة من قبل المركز نفسه طوال مدة البحث.

٢-٢-٣: احداث داء السكري تجريباً Induction & experimental Diabetes

تم تجويع الحيوانات لمدة ١٨ ساعة قبل حقنها بالالوكسان (Alloxan Monohydrate-Marck ,Germany) وذلك بتركيز مقداره ١٥٠ ملغم /كغم من وزن الجسم (Saikat *et al*., 2008) اذيبت مادة الالوكسان في المحلول الملحي الفسيولوجي normal saline قبل استعمالها مباشرة) بواقع جرعة مفردة تحت غشاء البريتون intraperitoneal (Khadke and mothotkar ,2001). زودت الحيوانات بعد الحقن مباشرة بالغذاء وابدل ماء الشرب بمحلول سكر كلوكوز ١٠% لمدة ٢٤ ساعة وذلك لتخفيف صدمة هبوط السكر Hypoglycemia نتيجة المعاملة بالالوكسان (Cook *et al*., 1953). وخلال الاسبوع الاول من الحقن اخذت نماذج الدم لقياس كلوكوز مصل الدم بواقع مرة كل يومين لغرض التأكد من حدوث الاصابة.

٢-٢-٤: معاملة الحيوانات

وزعت حيوانات التجربة الى اربع مجاميع احتوت كل مجوعة على ٥ حيوانات وعوملت بعد ٧ ايام من بدء الاصابة على النحو الآتي:

المجموعة الأولى :

مجموعة السيطرة control ارانب سليمة جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي بجرعة مقدراها ١ مل يومياً ولمدة اربعة اسابيع.

المجموعة الثانية:

مجموعة ارانب سليمة جرعت بالمستخلص الكحولي الخام لنبات القطب بجرعة مقدارها ٢ غم/ كغم(Amin *et al*.,2007) من وزن الجسم يومياً ولمدة اربعة اسابيع.

المجموعة الثالثة:

مجموعة الارانب المصابة بالسكري(محقونة بالالوكسان بجرعة مقدارها ١٥٠ ملغم/كغم) وجرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي بجرعة مقدارها ١ مل يومياً ولمدة اربعة اسابيع.

ك لج لهع بلطضلع ب :

مجموعة الارانب المصابة بالسكري جرعت بالمستخلص الكحولي الخام لنبات القطب بجرعة مقدراها ٢ غم/ كغم من وزن الجسم يومياً ولمدة اربعة اسابيع.

وبأنتهاء مدة المعاملة التي استمرت لمدة اربعة اسابيع، وزنت الحيوانات وتم جمع عينات الدم من كل حيوان بطريقة طعنة القلب Cardiac puncture بأستخدام محقنة طبية سعة ١٠ ملي لترÊÇ. بعد ذلك شرحت الحيوانات (بعد تخديرها بالايثر). تم الحصول على الكبد لغرض اجراء الدراسة النسجية فضلاً عن قياس تركيز بعض المعايير من مجانسه.

٢-٢-٥: تحضير مجانس الكبد

بعد استئصال الكبد äÀæ 2غم منه وقطع الى قطع صغيرة وتم سحنة بالمجانس اليدوي Homogenizer المغمور في حمام ثلجي وبعد ان تم مزجة مع 2 مل من المحلول الفسلجي ٠.٩% (وزن : حجم).نبذ المجانس بوساطة جهاز الطردي المركزي المبرد Cooling centrifuge بسرعة 4000 دورة / دقيقة (rpm) æáمدة 20 دقيقة وبدرجة 4 مْ تم سحب الرائق بوساطة ماصة باستور وحفظ بدرجة -20 مْ لحين استعماله (Ghosh *et al*.,1983).

٢-٢-٦: مصل الدم

تم الحصول على المصل وذلك بنبذ نماذج الدم باستخدام جهاز الطرد المركزي centrifuge وبسرعة مقدراها ٣٠٠٠ دورة بالدقيقة ولمدة ١٥ دقيقة . ثم اخذ المصل وحفظ بدرجة -٢٠ ^{o}ã لحين الاستعمال. حيث استخدم المصل لقياس مستوى الكáæكوز ، TC¡ TG¡ HDL-c ¡ LDL-c¡ VLDL-c¡ GOT ¡GPT¡ CPK ¡ T3 æT4.

٢-٢-٦-١ : قياس السكر في مصل الدم Serum Glucose measurement

تم قياس مستوى الكáæكوز في مصل الـãÏ بأستخدام عدة الفحص الخاصة بقياس الكلوكوزالمستوردة من شركة Biomeriex الفرنسية المنشأ.

المحاليل المستعملة

A- المحلول المنظم liquid Reagent ويحتوي على:

- Phosphate buffer (pH =7.5) بتركيز ١٥٠ ملي مول/لتر
- Phenol بتركيز ٧.٥ ملي مول/لتر

- 4- amino antipyrine بتركيز 0.5 ملي مول/لتر

B- المحلول القياسي Standard ويحتوي على:

- Glucose بتركيز 100 ملغم/١٠٠ مللتر

المبدأ Principle

تم قياس تركيز الكلوكوز بعد الاكسدة الانزيمية بوجود انزيم Glucose Oxidase ،إذ ان بيروكسيد الهيدروجين المتكون سوف يتفاعل مع 4- amino antipyrine بوجود انزيم Peroxidase ،إذ ان شدة اللون تتناسب مع تركيز الكلوكوز في مصل الدم على وفق التفاعلات الآتية:

$$\text{Glucose} + O_2 \xrightarrow[\text{CHO}]{\text{Glucose Oxidase}} \text{Glucoronic acid} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4- amino antipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoemine} + 4H_2O$$

طريقة العمل Procedure

تم اخذ ٣ انابيب اختبار وضع في كل منها 1000 مايكروليتر من الدليل؛ ثم تم اضافة 10 مايكروليترات من المحلول القياسي ومصل الدم على التوالي ؛ثم رجت بشكل خفيف وتركت لمدة ٣٠ دقيقة في درجة حرارة المختبر بعدها تم قياس الامتصاصية على طول موجي مقداره ٥٠٠ نانوميتر بوساطة المطياف الضوئي Spectrophotometer .

	محلول قياسي Standard	محلول الكشف Blank	النموذج Sample
الدليل reagent	1000 مايكروليتر	1000مايكروليتر	1000مايكروليتر
محلول قياسي Standard	10 مايكروليتر	-	-
النموذج Sample	-	-	10 مايكروليتر

الحسابات Calculation

$$\text{تركيز الكلوكوز (ملغم / ١٠٠ مللتر)} = \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{أمتصاصية المحلول القياسي}} \times ١٠٠$$

٢-٢-٦-٢ قياس الكوليسترول الكلي في مصل الدم
Total Cholesterol measurement

تم قياس تركيز الكوليسترول في مصل دم الحيوانات باستخدام عدة الفحص الخاصة بقياس الكوليسترول .

المحاليل المستعملة

١-	Phosphate buffer	0.1 مول/لتر
٢-	Phenol	15 مول/لتر
٣-	Sodium Cholate surfeetante	3.74 ملي مول/لتر
٤-	4- amino antipyrine	0.5 ملي مول/لتر
٥-	Peroxidase	1000 ³ مايكروليتر
٦-	Cholesterol Oxidase	200 ³ مايكروليتر
٧-	Cholesterol esterase	125 ³ مايكروليتر

المبدأ **Principle**

يتم قياس الكوليسترول الكلي في مصل الدم بعد ان يتم التحلل المائي اولاً لـ Cholesterol الى كولسترول وحامض دهني Fatty acid ثم الاكسدة الانزيمية ثانياً الى Quinoemine كما في التفاعل الآتي :

$$\text{Cholesterol ester} \xrightarrow{\text{Cholestorol esterase}} \text{Cholesterol + Fatty acid}$$

$$\text{Cholesterol} + O_2 \xrightarrow{\text{Cholestorol Oxidase}} \text{Cholesten - 3- one} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{Phenol} + \text{4- amino antipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{4-}\ H_2O_2 + \text{Quinoemnine}$$

ÐÅ تكون كمية الـ Quinoemine ذات الصبغة الحمراء هي التي تعطى تركيز الكوليسترول في مصل الدم.

طريقة العمل **Procedure**

تم اخذ ٣ انابيب اختبار وضع في كل منها 1000 مايكروليتر من الدليل¡ ثم تم اضافة 10 مايكروليترات من المحلول القياسي ومصل الدم على التوالي ¡ثم رجت بشكل خفيفæتركت الانابيب لمدة ١٠ دقائق في درجة حرارة المختبر بعدها تم قياس الامتصاصية على طول موجي مقدراه ٥٠٠ nm بوساطة Spectrophotometer.

	محلول الكشف Blank	محلول قياسي Standard	النموذج Sample
محلول قياسي Standard 200 ملغم/١٠٠مللتر	-	10 مايكرولتر	-
النموذج Sample	-	-	١٠ مايكرولتر
الدليل reagent	١ مل	١ مل	١ مل

الحسابات Calculation

تركيز الكوليسترول(ملغم / ١٠٠مللتر) = $\frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}} \times ä$

ä: تركيز المحلول القياسي ٢٠٠ ملغم/١٠٠مللتر

٢-٢-٦-٣ : قياس الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم
Triglyceride (TG) measurement

تم تقدير مستوى الكليسيريدات في مصل الدم باستعمال عدة الفحص الخاصة بقياس الكليسيريدات الثلاثية.

المحاليل المستعملة

١- PH= 7.6 Buffer (100) ملي مول/لتر
٢- P- cholesterol (2.7) ملي مول/لتر
٣- Magnesium (4) ملي مول/لتر
٤- 4- amino antipyrine (0.4) ملي مول/لتر
٥- Lipase (³ 1000) مايكروليتر
٦- Glycerokinase (³ 200) مايكروليتر
٧- Glycerol -3- Phosphat – Oxidase (³ 200) مايكروليتر
٨- Peroxidase (³ 200) مايكروليتر
٩- ATP (0.8) ملي مول/لتر
١٠- Glycerol (2.29) ملي مول/لتر

المبدأ Principle

تم قياس تركيز الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم على اساس تكون Quinonemine نتيجة التحلل المائي للـTG بشكل انزيمي الى الكليسيرول الناتج سوف يتفاعل مع Glycerol ækinase لينتج Glycerol -3- Phosphate H_2O_2.

كما في التفاعل الآتي :

Triglycerides $\xrightarrow{\text{Lipase}}$ Glycerol + Fatty acid

Glycerol + ATP $\xrightarrow[\text{Mg+2}]{\text{Glycerokinases}}$ Glycerol-3- Phosphate + ADP

Glycerol -3- Phosphat $\xrightarrow{\text{Glycerol-3- Phosphate}}$ H_2O_2 + Dihydroxy aceton phosphate

H_2O_2 + Parachloropherol + 4- amino antipyrine $\xrightarrow{\text{peroxidase}}$ Quinonemine + H_2O_2 + Hcl

Procedure طريقة العمل

تم اخذ ٣ انابيب اختبار وضع في كل منها 1 مل من الدليل¡ ثم تم اضافة 10 مايكروليتر من المحلول القياسي ومصل الدم على التوالي ¡ثم رجت بشكل خفيف تركت انابيب الاختبار لمدة ١٠ دقائق بدرجة حرارة ٢٠- ٢٥ ãû ثم تم قياس امتصاصيتها على طول موجي 505 nm بوساطة ÐÅ.Spectrophotometer ان شدة اللونية للناتج يتناسب مع مستوى الـ TG في النموذج.

	محلول الكشف Blank	محلول قياسي Standard	النموذج Sample
محلول قياسي Standard 200ملغم/١٠٠مللتر	-	10 مايكروليتر	-
النموذج Sample	-	-	10 مايكروليتر
الدليل reagent	1 مل	1 مل	1 مل

Calculation الحسابات

تركيز الكليسيريدات الثلاثية(ملغم/ ١٠٠مللتر)= $\frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}}$ × ä

: äÇÐÅ

ä: تركيز المحلول القياسي 200 ملغم/١٠٠مللتر

٢-٢-٦-٤: قياس الكولستيرول البروتين الدهني عالي الكثافة في مصل الدم

High Density Lipoprotein Cholesterol measurement

تم قياس تركيز HDL-c في مصل دم المجاميع المعاملة فضلاً عن مجموعة السيطرة على وفق خطوات التعليمات المرفقة لعدة الفحص الخاصة لقياس HDL-c.

المحاليل المستعملة

A- المحلول المرسب Precipitant Reagent ويحتوي على:

- (40) Phosphotungstic acid غم/لتر
- (100) Mg Cl_2 .6H_2O Magnesium Chloride غم/لتر

B- المحلول القياسي Standard (50) ملغم/١٠٠مللتر

المبدأ Principle

يعتمد مبدأ قياس HDL-C على ترسيب كل من VLDL-C , æLDL-C Chylomicrons نتيجة لاضافة Phosphotungstic acid بوجود ايونات المغنسيوم . æبعمل عملية الطرد المركزي يبقى HDL على شكل رائق الـ Ð أ يقاس على اساس تفاعل انزيمي.

طريقةالعمل Procedure

المرحلة الأولى:

اضيف النموذج الى الانبوبة التي تحوي على محلول المرسب رجت جيداً وتركت بدرجة حرارة الغرفة لمدة ١٠ دقائق؛ ثم وضعت جميعها في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٥٠٠٠ دورة/ دقيقة ولمدة ١٠ دقائق.

	محلول الكشف Blank	محلول قياسي Standard	النموذج Sample
النموذج Sample	-	-	500مايكروليتر
المادة المرسبة Precipitant	-	-	1000 مايكروليتر

المرحلة الثانية

اكملت العملية باتباع طريقة التحلل الانزيمي للكولسترول حيث اخذ الراشح واهمل الراسب ،وعدَّ هو نموذج جديد بعد ذلك تم اتباع الخطوات السابقة نفسها في قياس الكوليسترول الكلي.

٢-٢-٦-٥ : قياس كوليسترول البروتين الدهني واطي^A الكثافة في مصل الدم

Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL – c) Measurement

تـم قيـاس LDL – C في مصـل دم حيوانـات التجربـة باستعمال المعادلـة الاتيـة حسـب طريقة Friedwold et al.,(1972) .

LDL -c(ملغـم/١٠٠ مللتـر) = الكوليسـترول الكلـي – (HDL - c + الكليسريدات الثلاثية / 5)

٢-٢-٦-٦ : قياس كوليسترول البروتين الدهني واطئ الكثافة جداً في مصل الدم

Very Low Density Lipoprotein Cholesterol (VLDL – c) Measurement

تم قياس ال (VLDL – c) في مصل دم حيوانات التجربة باستعمال المعادلة الآتية حسب طريقة Friedwold et al.,(1972) .

VLDL – c (ملغم/١٠٠ مللتر) = الكليسريدات الثلاثية / 5

٢-٢-٦-٧: قياس فعالية انزيمي GOT و GPT في مصل ومجانس الكبد

Glutamic pyruvic transaminase and glutamic oxaloacetic transaminase measurment

تم قياس فعالية انزيمي GPT و GOT في مصـل الدم ومجـانس الكبد المجـاميع المعاملـة فضـلا عن مجموعـة السيطرة وذلـك باتبـاع خطـوات التعليمـات المرفقـة لعـدة الفحـص الخاصة بقياس فعالية انزيمي GPT و GOT

المحاليل المستخدمة

(GOT substrate) Reagent 1 – A

ويتحول على : -

- phosphate buffer (7.5 = ph) بتركيز (85) ملي مول/لتر
- Asparate بتركيز (200) ملي مول/لتر
- α- Ketoglutarate بتركيز (2) ملي مول/لتر

(GPT substrate) Reagent 2 – B

ويتحول على :

- phosphate buffer (7.5 = ph) بتركيز (95) ملي مول/لتر
- Alanine بتركيز (200) ملي مول/لتر
- α - Ketoglutarate بتركيز (2) ملي مول/لتر

Reagent 3 - C

ويحتوي على : 2,4 dinitrophnyl hydrazine بتركيز (1) ملي مول/لتر

(Standard) Reagent 4 - D

ويحتوي على : Standard pyruvate

المبدأ principle

تم قياس فعالية انزيمي ال GPT و ال GOT وفق طريقة لونية Colorimetric method اعتماداً على التفاعلات التالية :

$$L - Asparate + \alpha - Ketoglutarate \xrightarrow{GOT} L - glutamate + oxaloacetate$$

$$Alanine + \alpha - Ketoglutarate \xrightarrow{GPT} pyruvate + glutamate$$

حيث يقاس pyruvate و ال oxaloacetate المتكون بشكل مشتق 2,4 dinitrophnyl hydrazine

طريقة العمل Procedure

	GOT	GPT
GOT Substrate Reagent 1	1 مل	–
GPT Substrate Reagent 2	–	١مل

توضع الانابيب في الحاضنة لمدة 5 دقائق بدرجة 37 مْ

SERUM المصل	0.2مل	0.2مل
يمزج ويرجع الى الحاضنة وبدرجة حرارة (37) مْ ولمدة	(1) ساعة	(30) دقيقة

Dinitrophnyl hydrazine Reagent 3	١ مل	١مل

تمزج الانابيب وتوضع بوضع عمودي لمدة ٢٠ دقيقة في درجة حرارة الغرفة

NaOH 0.4 N	١٠ مل	١٠ مل

تمزج الانابيب جيداً ثم تترك لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم تم تصفير جهاز المطياف الضوئي بالماء وعدَّة محلول الكشف Blank ؛ثم قيست امتصاصية لمحتويات الانبوبين (GOT و GPT) على التوالي على طول موجي505 نانوميتر بوساطة Spectrophotometer ثم تحسب فعالية الانزيمين بوحدة الوحدة/لتر وذلك باستعمال المنحني القياسي Standard Curve المعد حسب النشرة المرفقة مع العدة.

٢-٢-٦- 8 : قياس فعالية انزيم CPK في مصل الدم ومجانس الكبد

Creatine kinase measurement

تم قياس فعالية انزيم CPK في مصل الدم ومجانس الكبد للمجاميع المعاملة فضلاً عن مجموعه السيطرة وذلك باتباع خطوات التعليمات المرافقة لعدة الفحص الخاصة بقياس فعالية انزيم الـ CPK .

طريقة العمل PROCEDURE

	SAMPLE	STANDARD	REAGENT BLANK	SAMPLE BLANK
COLOR REAGENT SOLUTION	0.5 مل	0.5 مل	0.5 مل	0.5 مل

تحضن لمدة 3 دقائق بدرجة حرارة 37 مْ

SERUM المصل	0.05 مل	Ū	Ū	Ū
المحلـــول القياســـي STUNDARD	Ū	0.05 مل	Ū	Ū
D.W. ÑØ ماء مق	Ū	Ū	0.05 مل	Ū

تحضن لمدة ١٥ دقيقة بدرجة حرارة 37 مْ

0.1N HCL	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل	5.0 مل
SERUM	–			0.05 مل

قيست امتصاصية النماذج Standerd Serum , Sample Blank ضد Reagent Blank على طول موجي 560 نانوميتر.

$$\text{الفعالية النوعية(وحدة/لتر)} = \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}} \times ä$$

ä:تركيز المحلول القياسي ١٨٨ وحدة/لتر

٢-٢-٦-٩ : قياس مستوى هرمون T4 في مصل الدم

Thyroxin measurement

تم قياس مستوى هرمون T4 في مصل دم حيوانات التجربة وذلك باتباع خطوات التعليمات المرفقة لعدة الفحص الخاصة بهرمون الـ T4.

المحاليل المستخدمة

A – اشرطة T4 (STR) T4 reagent strip

B - SPR T4 : Solid phase receptacles

تكون مقدمتها متحسسة للاجسام المضادة

C – T4 Control ويقاس بوحدة نانومول/لتر

ويحتوي على

- Serum
- Thyroxin
- ازيد الصوديوم (١)غم/لتر

D – Calibrator S1 ويقاس بوحدة نانومول/لتر

ويحتوي على

- Serum
- Thyroxin
- ازيد الصوديوم (١) غم/ لتر

E – بطاقة Master Lot Data Entry : MLE

المبدأ Principle

يعتمد المبدأ الأساسي في تحديد مستوى الهرمون على تقنية التحليل المناعي الإشعاعي Radioimmuno assay (RIA) على التنافس بين جزيئات الهرمون في المصل وجزيئات الهرمون المعين المعلم باليود المشع للارتباط بمواقع الارتباط على أضداد الهرمون التي تكون بتراكيز معينة لكل هرمون .

طريقة العمل Procedure

§ يتم وضع بطاقة MILE الخاصة بعدة الفحص في المكان المخصص لها في جهاز Mini VIDAS ليتعرف الجهاز من خلالها على الاختبار بشكل اوتوماتيكي اذ بدونها لا يتمكن الجهاز من اظهار النتيجة ومن ثم طباعتها .

§ تم استعمال شريط STR . SPR واحد لكل عينة من مصل الدم والسيطرة Control والمحلول القياسي Standard وتوضع في المكان المخصص لها في الجهاز.
§ ثم سحب 200 مل من عينة مصل الدم ووضعها في الحفرة الخاصة بها على شريط STR وكذلك بالنسبة للسيطرة والمحلول القياسي .
§ تم إتباع الخطوات الخاصة بالجهاز،للبدء بعملية المعايرة بشكل أوتوماتيكي و التي تستغرق مدة ٤٠ دقيقة تقريباً.
§ بعد ان تمت المعايرة وطباعة النتائج استخرجت STRs وكذلك SPRs من الجهاز وضعت في حاوية خاصة لانها تستعمل لمرة واحدة فقط .

٢-٢-٦- 10 : قياس مستوى هرمون ال T3 في مصل الدم

Triiodothyronine Measurement T3

تم قياس تركيز هرمون ال T3 في مصل دم حيوانات التجربة وذلك باتباع خطوات التعليمات المرافقة لعدة الفحص الخاصة بهرمون ال T3 اذ تم اتباع الخطوات نفسها المستعملة لقياس تركيز هرمون T4 .

٢-٢-٧ المقاطع النسجية

اخذ نسيج الكبد اذ ثبت في محلول بوية Bouine Solution لمدة ١٨-٢٤ ساعة (المحضر حسب ماورد Humason (1972) من مزج ٧٥ مل من حامض البكريك Picric acid المشبع مع ٢٠ مل من الفورمالين Formalin بتركيز ٤٠% ، 5 مل من حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid). بعد ذلك تم تحويل العينات الى كحول الاثيلي بتركيز 70 % . واستخدمت الطريقة المتبعة من قبل الباحثين Bancroft and Stevens عام 1982 لتحضير الشرائح المجهرية لغرض الدراسة باتباع الخطوات الاتية :

1 – **الانكاز** **Dehydration**

تم سحب الماء من العينة بوساطة امرارها باربعة تراكيز تصاعدية من الكحول الاثيلي (75 % - 90% - 95% - 100 %) لمدة ساعتين.

2 – **الترويق** **Clearing**

وضعت العينات في الزايلين Xylene لغرض ترويق وتوضيح العينات ولمدة نصف ساعة .

3 – **الارتشاح** **Infiltration**

وضعت العينات في شمع البارافين Paraffin Wax المنصهر (درجة انصهار 56 - 58 مْ) لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 60 – 65 مْ في فرن كهربائي وتركت العينات داخل الشمع المنصهر ولمدة تتراوح بين ساعتين الى ثلاث ساعات .

4 – الطمر Embedding

طمرت العينات بالشمع المستعمل في الارتشاح وعمل منها قوالب شمعية مكعبة تركت لتتصلب .

5 – التقطيع Sectioning

قطعت القوالب الشمعية المحتوية على النماذج بعد تشذيبها وتثبيتها على جهاز المشراح الدوار Rotary microtome قطعت المقاطع النسجية بسمك 4 – 6 مايكرومتر ثم حضرت شرائح زجاجية نظيفة وضعت عليها مادة لاصقة (Myers Albumin) ونقلت مقاطع الشريط الى حمام مائي (48 مْ) لغرض فرش المقاطع النسجية وحملت على الشرائح الزجاجية ثم تركت لتجف في الفرن oven بدرجة ٥٦ مْ لمدة 24 ساعة .

6 – التصبيغ Staining

وضعت الشرائح الزجاجية في الزايلول لازالة شمع البارافين من العينات ثم مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيز من الكحول الاثيلي (100% - 95 % - 80% - 70% - 50%) ولمدة دقيقتين لكل تركيز ثم غسلت بالماء المقطر ولمدة دقيقتين .

ثم وضعت في صبغة الهيماتوكسلين hematoxylen (المحضرة من إذابة ١ غم من مسحوق الهيماتوكسلين في ١٠ مل من الكحول المطلق و أضيف إليه ٢٠ غم من شب البوتاسيوم potassium alum المذاب مسبقاً في ٢٠٠ مل من الماء المقطر الحار، ثم تم غلي المزيج و بعدها أضيف إليه ٠.٥ غم أوكسيد الزئبقيك. اصبح لون المحلول ارجواني غامق، برّد بعدها بسرعة تحت ماء الحنفية ، ثم تم ترشيحه قبل الأستعمال). ولمدة دقيقة الى دقيقتين ثم غسلت بالماء الحنفية ولمدة 5 دقائق .

مررت الشرائح بكحول محمض (70%) (لازالة الصبغة الغامقة) ثم كحول اعتيادي 70% . ووضعت بعدها في الايوسين الكحولي (المحضرمن اذابة ١ غم من الصبغة في ١٠٠ مل من الكحول الأثيلي بتركيز ٧٠% (المختارواخرون ، ١٩٨٢)). لمدة تتراوح مابين 3 – 5 ثواني ثم مررت بسلسلة تصاعدية التركيز من الكحول الاثيلي (70% - 80% - 95% - 100%) وبعد ذلك وضعت في الزايلول ولمدة 5 دقائق للترويق .

7 – التحميل   Mounting

استخدم وسط التحميل الدائمي بلسم كندا Canda Balsam لغرض تحمل المقاطع النسجية واغلقت بغطاء الشرائح .

٢-٢-٧-٢: قياس أبعاد الخلايا البرنكيمية

تم قياس أبعاد الخلايا التي يتكون منها نسيج الكبد بأستخدام المجهر الضوئي ونظراً لعدم إنتظام شكل الخلايا فقد تم قياس البعدين (الطول والعرض) لثلاثين خلية لكل مقطع من مقاطع الكبد، بإستخدام المصغر العيني Ocular Micrometer و المسرحيStage Micrometer æ إستخراج المعدل الحسابي لهذين البعدين (Al-Kufaishi,1970).

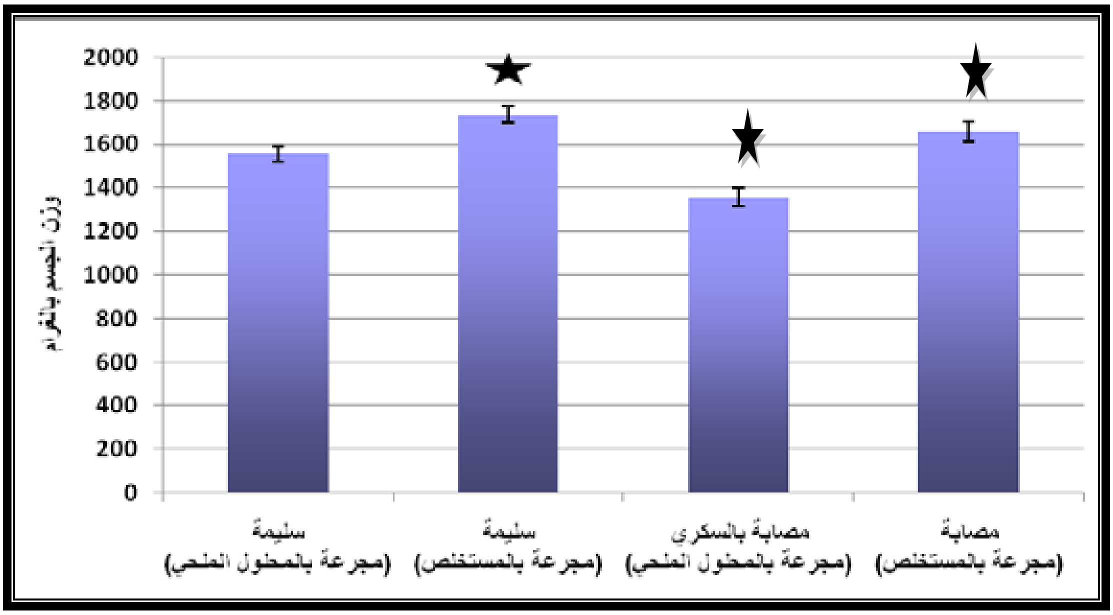
٢-٢-٨ التحليل الاحصائي   Statistical analysis

تم تحليل النتائج احصائياً باستخدام التصميم العشوائية Complete Randomized Design (CRD) على وفق ما جاء في الساهوكي ووهيب (1990) . واختبرت الفروقات بين متوسطات القيم بطريقة تحليل التباين (Analysis of variance (ANOVA واختبار دنكن متعدد الحدود (Duncan , 1955) واستخدم لذلك البرنامج الاحصائي الجاهز نظام الرزمة الاحصائية الاجتماعي Social Package Statistical System (SPSS) (العقيلي و الشايب ، 1998) .

٣-١: التغيرات الوزنية

٣-١-١: وزن الجسم

اظهر التحليل الاحصائي للنتائج وجود تغيرات وزنية بين المجاميع الاربعة حيث يشير (شكل٣-١) الى حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في معدل وزن المجموعة المصابة بالسكري اذ بلغ وزنها (1356 ± 43.42) غم عند قياسها مع اوزان حيوانات السيطرة البالغ (1558 ± 34.40) غم في نهاية التجربة. كما يشير الجدول الى حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في معدل وزن الحيوانات المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص الكحولي اذ بلغ (1658 ± 47.05) غم قياساً بوزن الحيوانات المصابة بالسكري ، في حين لوحظ äÃ وزن الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص قد ارتفع ارتفاعاً معنوياً (P < 0.05) اذ بلغ (1736 ± 37.76) غم قياساً بوزن حيوانات السيطرة(الجدول٣-١).

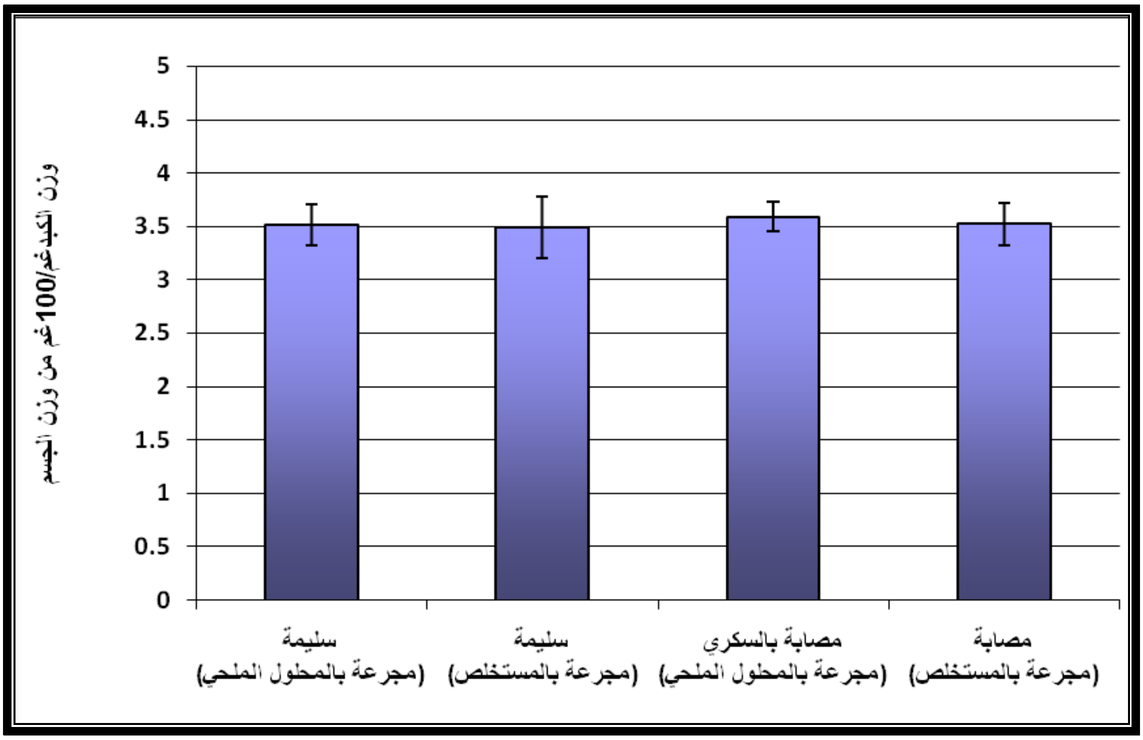


• حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-١) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢غم/ كغم) من معدل وزن الجسم لاناث الارانب

٣-١-٢: وزن الكبد

بينت نتائج التحليل الاحصائي حصول ارتفاع في معدل وزن الكبد في مجموعة الحيوانات المصابة بالسكري اذ بلغ (3.59 ± 0.14) غم/١٠٠ غم من وزن الجسم قياساً بمجموعة السيطرة البالغ (3.51 ± 0.19) غم / ١٠٠ غم من وزن الجسم نهاية التجربة. بينما لوحظ حصول إنخفاض في معدل وزن الكبد/ ١٠٠ غم من وزن الجسم في الحيوانات المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص الكحولي اذ بلغ (3.52 ± 0.20) غم/ ١٠٠ غم من وزن الجسم قياساً بمعدل وزنه في المجموعة المصابة بالسكري ، في حين انخفض معدل وزن الكبد في الحيوانات السليمة والمجرعة بالمستخلص وكان (3.49 ± 0.29) غم/١٠٠ غم من وزن الجسم قياساً بمجموعة السيطرة؛وهذه الفروقات كانت غير معنوية (P>0.05) احصائياً بين المجموعات الاربع في معدلات وزن الكبد/١٠٠ غم من وزن الجسم(شكل٣-٢) (جدول٣-١).



شكل (٣-٢) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها (٢غم/ كغم) في معدل وزن الكبد لأناث الارانب.

جدول(٣-١) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها (٢غم/ كغم) في وزن جسم ووزن كبد اناث الارانب

المجاميع	عدد الحيوانات	وزن الجسم (غم)	وزن الكبد غم/١٠٠غم وزن الجسم
السيطرة	٥	34.4 ± 1558 b	0.19 ± 3.51 a
سليمة مجرعة بالمستخلص	٥	37.76 ± 1736 a	0.29 ± 3. 49 a
المصابة بالسكري	٥	43.42 ± 1356 c	0.14 ± 3.59 a
مصابة بالسكري ومجرعة بالمستخلص	٥	47.05 ± 1658 ab	0.20 ± 3.52 a

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

- **الحروف غير المتشابهة تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05**

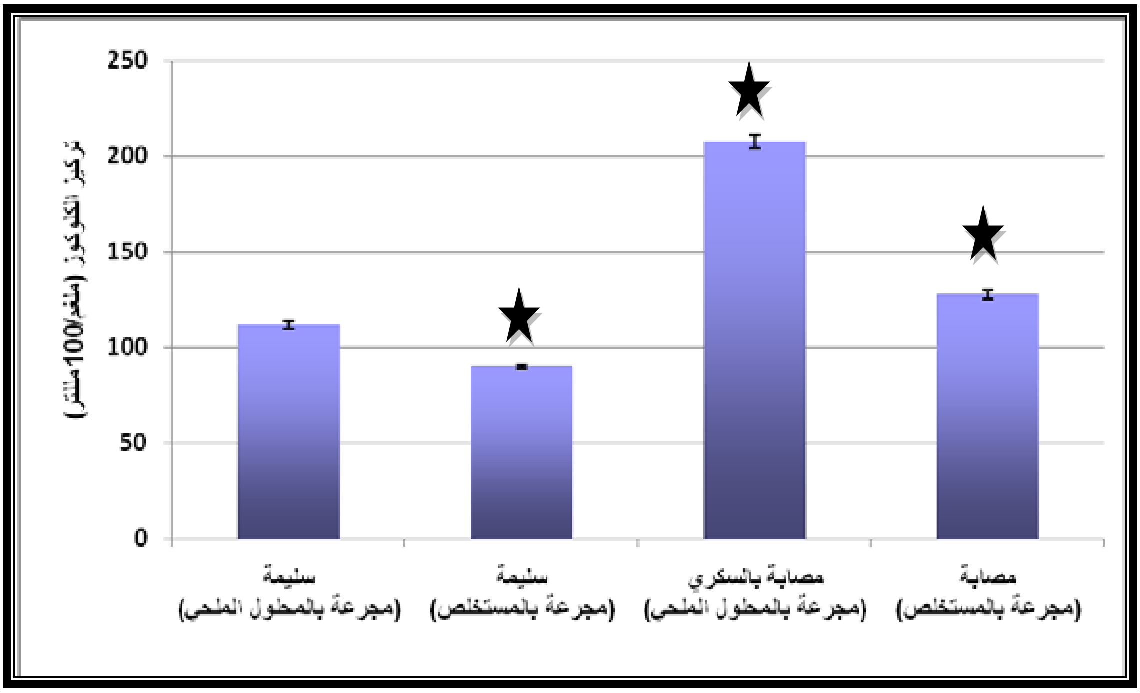
٣-٢: احداث داء السكري تجريبياً في الارانب

تم قياس مستوى السكر في دم ارانب التجربة (قبل بدء التجربة) حيث بلغ المعدل العام(١١٠.١٢±٠.٨٧)ملغم/ديسي لتر.حيث أُخذت ١٠ ارانب منها لغرض استحداث مرض السكري بحقنها بالالوكسان بجرعة ١٥٠ ملغم/ كغم تحت غشاء البريتون¡ وتم التأكد من الاصابة بعد اخذ عينات الدم من تلك الارانب خلال الاسبوع الاول من الحقن بواقع مرة كل يومين لغرض قياس كلوكوز الدم حيث وجدÃنه ارتفع تقريباً الى ضعف معدله الطبيعي.

٣-٣: التغير في مستوى تركيز الكلوكوز Glucose في مصل الدã

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي شكل(٣-٣)وجدول(٣-٢) حصول زيادة معنوية (P<0.05) في تركيز الكلوكوز في مصل الدم لمجموعة الارانب المعاملة بالالوكسان حيث بلغ(207.81 ±3.68)ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مجموعة السيطرة حيث كان تركيز الكلوكوز فيها(111.72 ±2.03)ملغم/ ديسي لتر. كما تشير النتائج الى حصول إنخفاض معنوي (P<0.05) في تركيز الكلوكوز في مصل الدم لمجموعة الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص حيث بلغ فيها(127.57 ± 2.38)ملغم / ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في المجموعة المصابة بالسكري. كما تشير النتائج الى حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في

تركيز الكلوكوز في مصل دم الارانب السليمة المجرعة بمستخلص القطب حيث بلغ مقداره (89.93 ±0.88) ملغم / ١٠٠مللترقياساً بمجموعة السيطرة.



- حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية $P< 0.05$

شكل(٣-٣) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢غم/كغم) في معدل تركيز الكلوكوز في مصل دم اناث الارانب

٣-٤: التغير في مستوى الدهون

٣-٤-١: التغير في مستوى تركيز الكوليسترول الكلي T.C. Total Cholesterol في مصل الدم

يتضح من ملاحظة الشكل(٣-٤) حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ .T.C في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري حيث بلغ (2.16 ± 151.26)ملغم / ١٠٠مللترقياساً بمستوى تركيزه في مصل دم مجموعة السيطÐÅĒ كان(3.67±115.93) ملغم/ ديسي لتر.

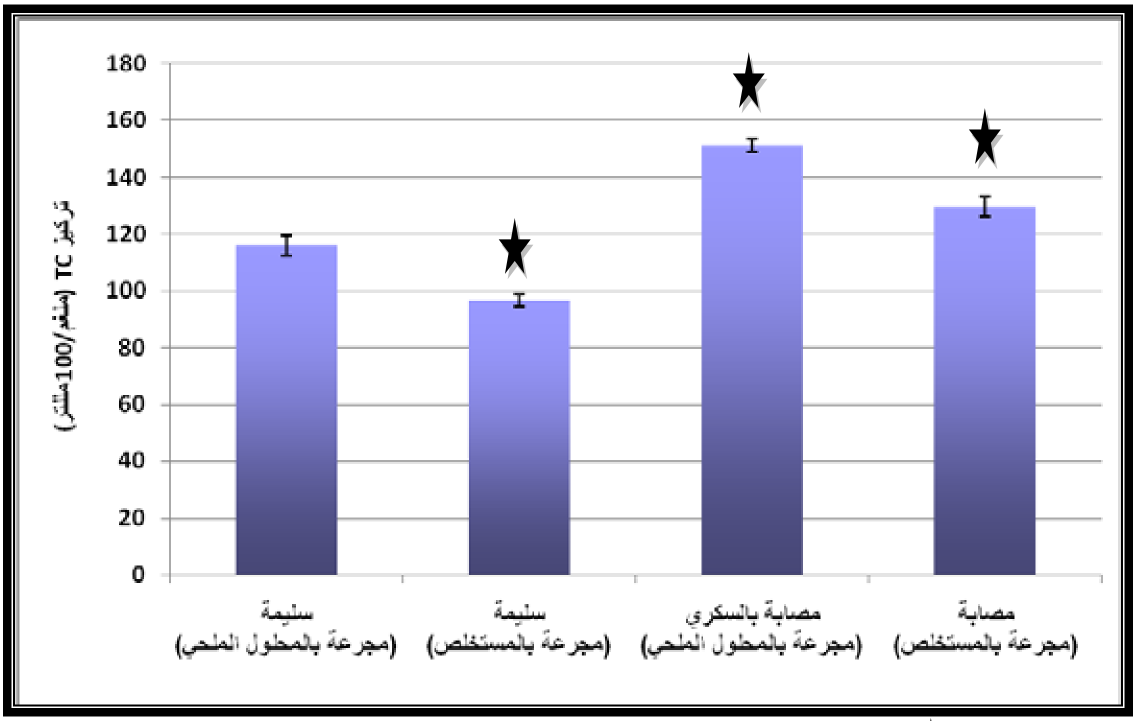
في حين ادت معاملة الارانب المصابة بالسكري بالمستخلص الى حصول إنخفاض معنوي(P<0.05) في معدل تركيز الـ .T.C في مصل دم المجموعة البالغ (3.53 ± 129.77)ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل دم المجموعة المصابة بالسكري.كما لوحظ حصول إنخفاض معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ .T.C في مصل دم مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص البالغ (96.45 ± 2.19) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بمستوى تركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة (جáæë٣-٢).

جدول (٣-٢) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الدهون في مصل دم اناث الارانب

المجاميع	الكوليسترول الكلي T.C (ملغم/ديسي لتر)	الكليسريدات الثلاثية T.G.(ملغم/ديسي لتر)	HDL-C (ملغم/ديسي لتر)	LDL-C (ملغم/ديسي لتر)	VLDL-C (ملغم/ديسي لتر)
السيطرة	٣.٦٧±١١٥.٩٣ c	٢.١٤±١٣٤.٠٣ c	٢.٠٥±٣٥.٧٧ ab	٦.٦٢±٨٣.٣٦ b	٠.٥٤±٢٦.٨٠ b
سليمة مجرعة بالمستخلص	٢.١٩±٩٦.٤٥ d	٢.٦٦±١١٩.٨٠ d	٣.٠٦±٣٨.٨٧ a	١.٨٠±٦٣.٦٢ c	٠.٦٨±٢٣.٩٦ c
المصابة بالسكري	٢.١٦±١٥١.٢٦ a	٣.٤١±١٧٦.٤٤ a	١.٥٣±٣٠.١٦ b	٣.٥٩±١١٥.٨٢ a	٠.٦٨±٣٥.٢٨ a
مصابة مجرعة بالمستخلص	٣.٥٣±١٢٩.٧٧ b	١.٥١±١٤٥.٤٦ b	١.٩٣±٣١.٧٠ b	٤.٢١±٩٨.٩٨ b	٠.٣٠±٢٩.٠٩ b

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

- **الحروف غير المتشابهة في العمود تشير الى وجود فروق معنوية عند مستوى (P<0.05)**



• حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

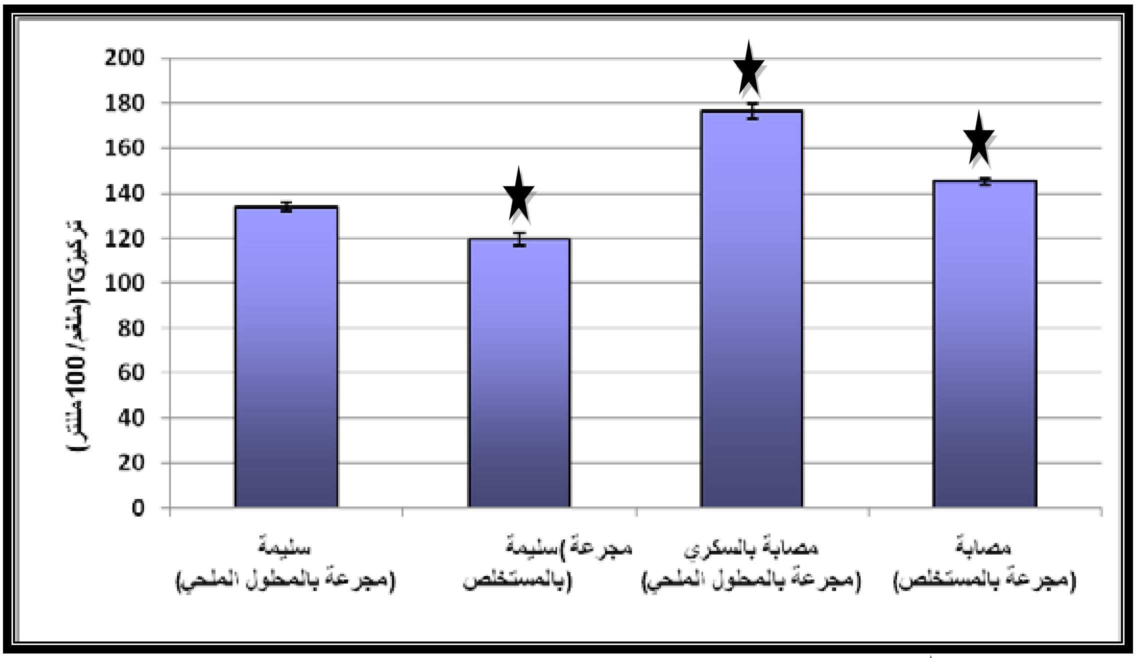
شكل (٣ - ٤) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيزالكوليسترول الكلي في مصل دم اناث الارانب

٣ - ٤ - ٢: التغير في مستوى الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides في مصل الدّ

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ T.G. في مجموعة الارانب المصابة بالسكري إذ بلغ (176.44 ±3.41) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بمستوى تركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة البالغ (134.03 ±2.14) ملغم/ ديسي لتر.

الا انه لوحظ في المجموعة المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص حصول إنخفاض معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ T.G. حيث بلغ (145.46 ±1.51) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه بمجموعة الارانب المصابة بالسكري.

كما لوحظ انخفاÖ معدل تركيز الـ T.G. انخفاضاً معنوياً(P<0.05) في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص إذ بلغ (119.80 ± 2.66) ملغم/ دسي لتر قياساً بمعاïá تركيزه في مجموعة السيطرة (شكل ٣-٥)æ (جدول ٣-٢).



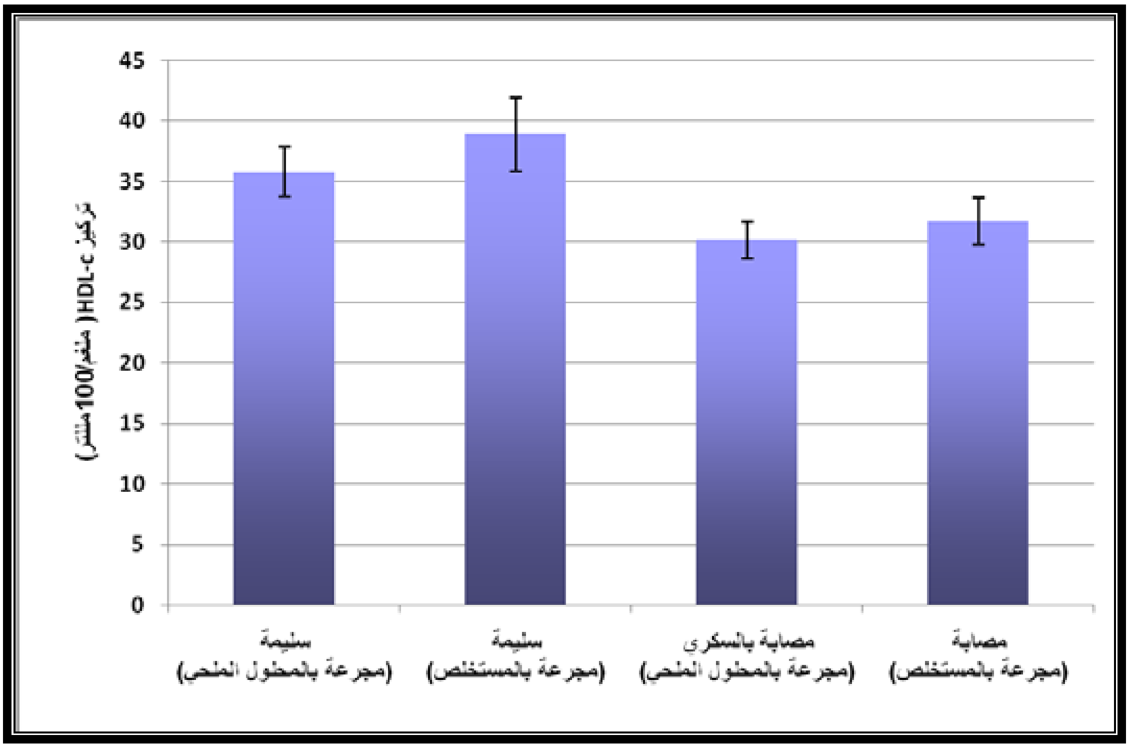
· حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-٥) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الكليسريدات الثلاثية في مصل دم اناث الارانÈ

٣-٤-٣: التغير في مستوى تركيز Ü HDL-c في مصل الدãم

تشير نتائج التحليل الاحصائي الى حصول انخفاض غير معنوي (P>0.05) في معدل تركيز الـ HDL-c في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري حيث بلغ تركيزه (30.16 ±1.53) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة والبالغ (± 2.05 35.77)ملغم/ ديسي لتر.

في حين لوحظ حصول ارتفاع غير معنوي (P>0.05) في معدل تركيز HDL-c في مجموعة الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص اذ بلغ تركيزه (٣١.٧٠ ±1.93)ملغم / ١٠٠مللتر قياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري ، الا انها كانت أقل من تركيزه في مجموعة السيطرة ، كما وارتفع معدل تركيز الـ HDL-c ارتفاعاً غير معنوي (P>0.05) في مصل دم الارانب السليمة والمجرعة بمستخلص القطب اذ بلغ تركيزه فيها (38.87 ± 3.06)ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة . (شكل٣-٦)æ(جدول ٣-٢) .



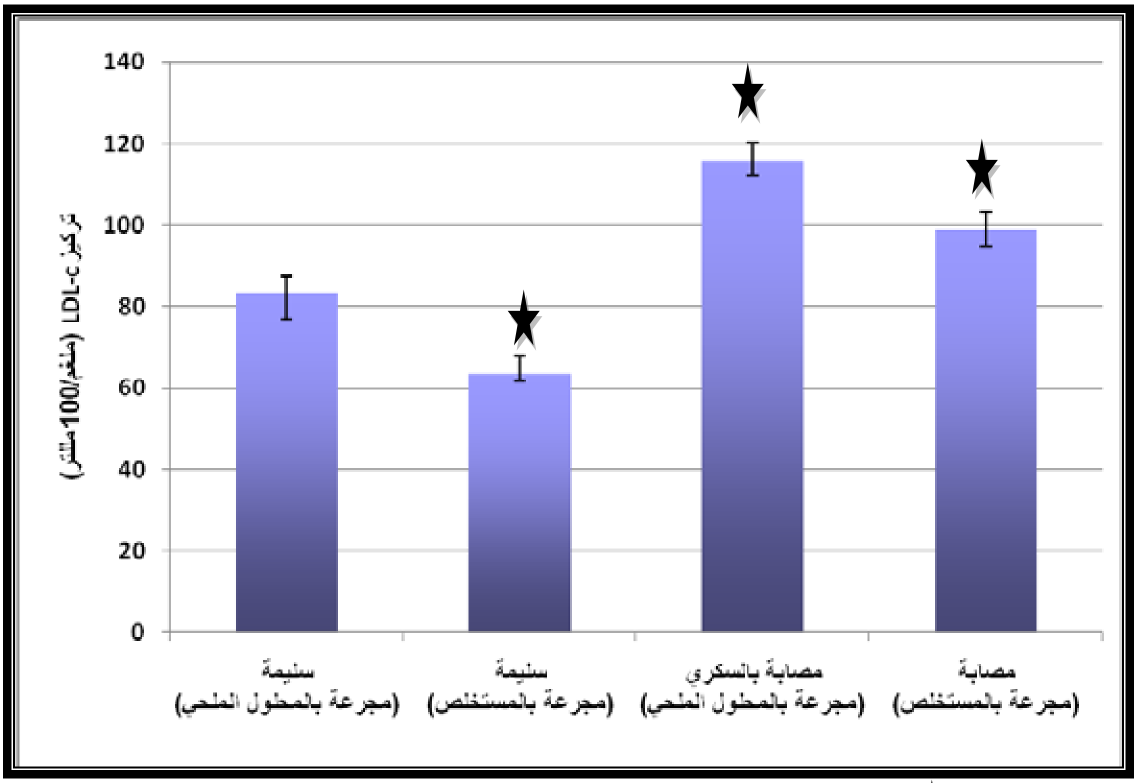
شكل (٣-٦) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز HDL-C في مصل دم اناث الارانب

٣-٤-٤: التغير في مستوى تركيز الـ LDL-c في مصل الدم

يتضح من ملاحظة الشكل(٣-٧)æجدول(٣-٢) حصول ارتفاع معنو أ(P<0.05) في معدل تركيز الـ LDL-c في المجموعة المصابة بالسكري إذ بلغ تركيزه(3.59±115.82) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة البالغ (83.36 ± 6.62) ملغم/ ديسي لتر.

ÊÏÃæ المجرعة بالمستخلص الى حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ LDL-c حيث بلغ (98.98 ± 4.21) ملغم/ ١٠٠مللترفي مجموعة الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص قياساً بتركيزه في مجموعة الارانب المصابة بالسكري .

كما وانخفض معدل تركيز الـ LDL-c في مجموعة الارانب السليمة التي جرعت بالمستخلص حيث بلغ تركيزه (63.62 ±1.80) ملغم/ ديسي لتر، وكان هذا الانخفاض معنوياً (P<0.05) قياساً بتركيزه في مصل مجموعة السيطرة.



• حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-٧) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيزLDL-c في مصل دم اناث الارانب

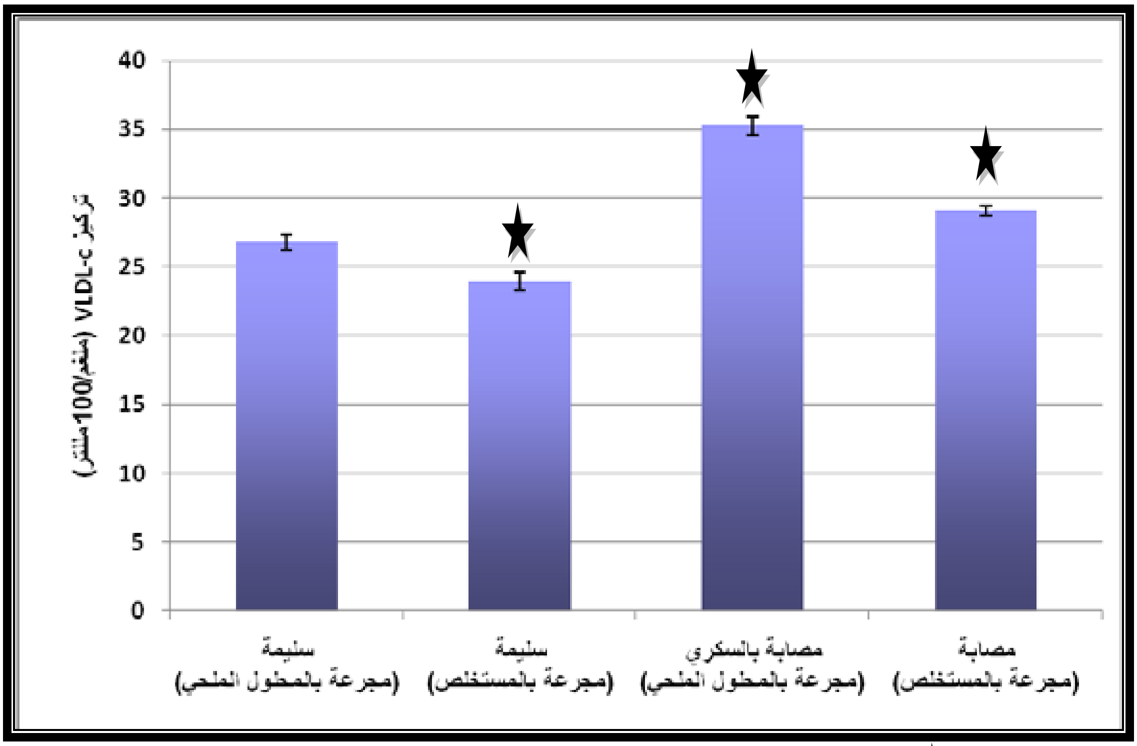
٣-٤-٥: التغير في مستوى تركيز VLDL-c في مصل الدم

اتضح من نتائج التحليل الإحصائي حصول ارتفاع معنوي(P<0.05) في مستوى تركيز الـ VLDL-c في مصل دم الارانب المصابة بالسكري عند قياس تركيزه البالغ (35.28 ± 0.68) ملغم/ ١٠٠مللترمع تركيزه في مصل دم السيطرة البالغ(26.80 ± 0.54) ملغم/ ديسي لتر.

كما تبين من النتائج حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في معدل تركيز الـ VLDL-c في مصل دم المجموعة المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص النباتي حيث بلغ تركيزه(29.09 ± 0.30) ملغم/ ١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل مجموعة الارانب المصابة بالسكري .

و أظهرت النتائج ايضاً حصول انخفاض معنوي(P<0.05) في معدل تركيز الـ VLDL-c في مصل دم مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص والبالغ)

٢٣.٩٦ ± ٠.٦٨) ملغم/١٠٠مللترقياساً بتركيزه في مصل مجموعة السيطرة (شكل٣-٨) و(جدول٣-٢).



- حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-٨) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز VLDL-C في مصل دم اناث الارانب

٣-٥ :التغيرات الانزيمية

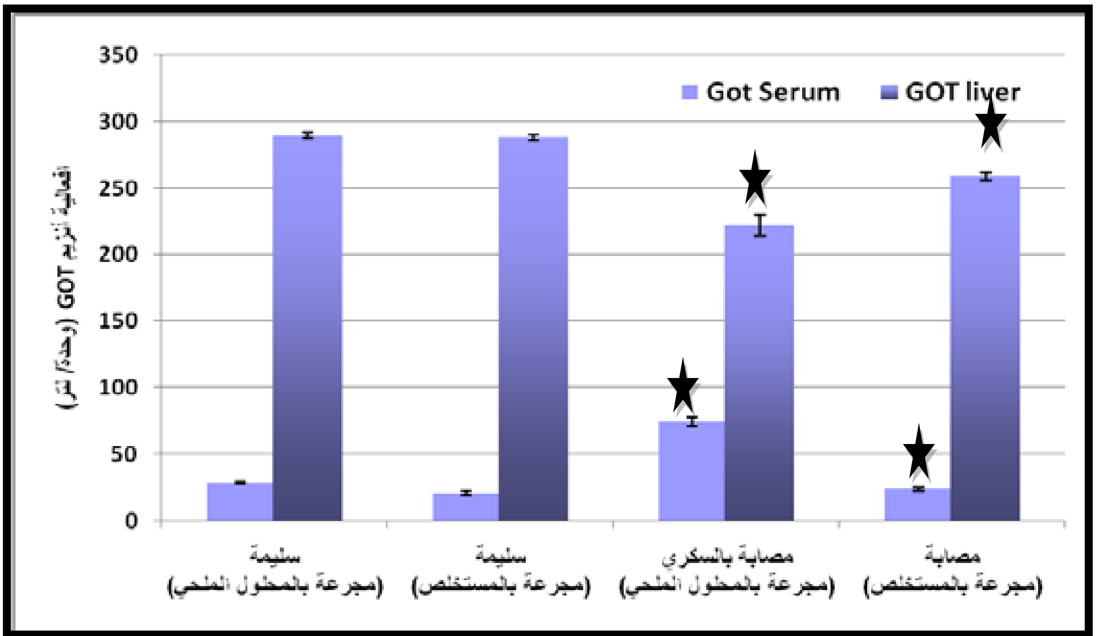
٣-٥-١: فعالية انزيم GOT في مصل الدم ومجانس الكبد

أوضحت نتائج التحليل الاحصائي حصول إرتفاع معنوي (P<0.05) في فعالية انزيم GOT لمصل دم الارانب المصابة بالسكري والبالغ (74.13 ± 3.48) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة السيطرة والبالغ (28.55 ± 1.17) وحدة/ لتر (جدول ٣-٣).

في حين لوحظ حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في فعالية هذا الانزيم في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري إذ بلغ(222.06 ± 7.75) وحدة/ لتر قياساً بفعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة والبالغ(289.45 ± 2.93) وحدة/ لتر.

وانخفض معدل فعاليته انخفاضاً معنوياً($P<0.05$) في الارانب المصابة بالسكري بعد المجرعة بالمستخلص حيث بلغت فعاليته(23.47 ± 1.49) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري. في حين لوحظ حصول ارتفاع معنو ًا($P<0.05$) في فعالية هذا الانزيم في مجانس كبد مجموعة الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص إذ بلغ (٢٥٩.٠٢± ٢.٠١) وحدة/لتر قياساً بفعاليته في مجانس كبد مجموعة الارانب المصابة بالسكري.

كما انخفض معدل فعاليته انخفاضاً غير معنوي ($P>0.05$) في مجموعة الارانب السليمة التي جرعت بالمستخلص حيث بلغت فعاليته في مصل دم هذه المجموعة(1.64 ± 20.69)وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة السيطرة؛ في حين انخفض معدل فعالية انزيم GOT في مجانس الكبد انخفاضاً غير معنوي ($P>0.05$) في مجموعة الارانب السليمة والتي جرعت بالمستخلص إذ بلغ(287.84 ± 2.03) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة (شكل٣-٩).



· حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية $P< 0.05$

شكل (٣-٩) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في فعالية انزيم GOT في مصل دم ومجانس كبد اناث الارانب

٣-٥-٢: التغير في فعالية انزيم GPT في مصل الدم ومجانس الكبد

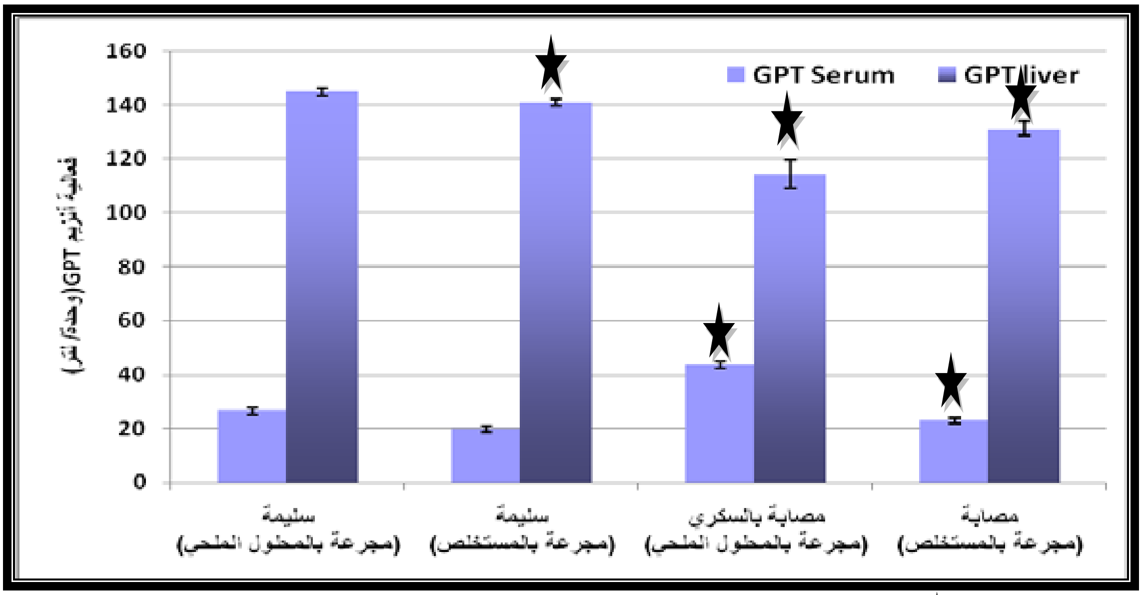
بينت نتائج الدراسة الحالية بأن هنالك ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) في معدل فعالية انزيم GPT في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري والتي بلغت(43.53 ± 1.28) وحدة/

لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة السيطرة والبالغ(26.54 ± 1.27) وحدة/ لتر. في حين لوحظ حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في فعالية انزيم GPT في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري إذ بلغ(114.50 ± 5.23) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة و البالغ(145.00 ± 2.54) وحدة/ لتر.

وانخفضت فعاليته انخفاضاً معنوياً(P<0.05) في الارانب المصابة بالسكريæ المجرعة بالمستخلص حيث بلغت(22.92 ± 1.12) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري ¡ في حين لوحظ حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في فعالية هذا الانزيم في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص إذ بلغ (131.37 ± 2.54) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة الارانب المصابة بالسكري .

كما وانخفض معدل فعالية انزيم GPT انخفاضاً غير معنوأ(P>0.05) في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص حيث بلغ معدل فعالية انزيم GPT في مصل دم هذه المجموعة(19.85 ± 1.30) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعالية انزيم GPT في مصل دم مجموعة السيطرة.

في حين انخفض معدل فعالية انزيم GPT في مجانس الكبد انخفاضاً معنوياً(P<0.05) في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص حيث كان(141.02 ± 1.35) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة (شكل٣-١٠)æ(جدول٣-٣) .



- حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل(٣-١٠) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في فعالية انزيم GPT في مصل دم ومجانس كبد اناث الارانب

٣-٥-٣: التغير في فعالية أنزيم CPK في مصل الدم ومجانس الكبد

يشير الجدول (٣-٣) الى ان معدل فعالية انزيم CPK في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري قد ارتفع ارتفاعاً معنوياً(P<0.05) والبالغ(88.32 ± 1.60) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجموعة السيطرة(74.73 ± 2.95) وحدة/ لتر .

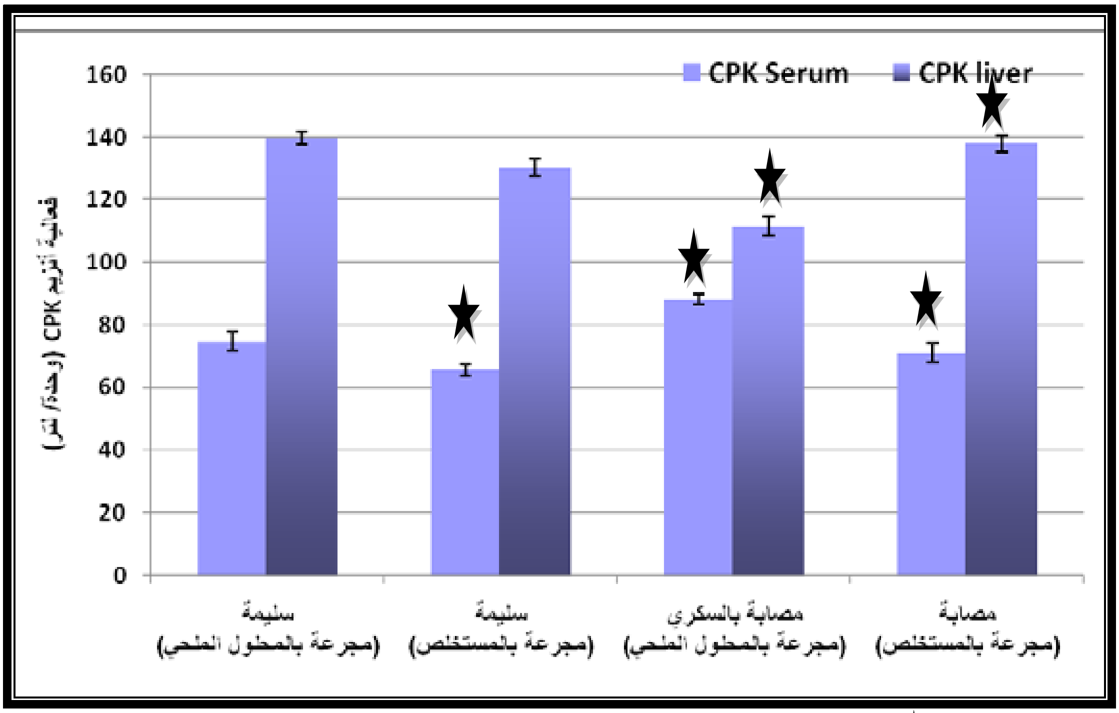
كما اوضحت نتائج التحليل الاحصائي حصول انخفاض معنوي(P<0.05) في معدل فعالية انزيم CPK في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري والبالغ(111.77 ± 3.23) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة والبالغ(139.76 ± 2.52) وحدة/لتر.

وانخفض معدل فعاليته انخفاضاً معنوياً (P<0.05) في الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص حيث بلغ(71.04 ±3.04) وحدة/لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم المجموعة المصابة بالسكري.

كما اظهرت نتائج التحليل الاحصائي حصول ارتفاعاً معنوي(P<0.05) في معدل فعالية انزيم CPK في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص إذ بلغ(138.11±2.02) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد المجموعة المصابة بالسكري.

كما وانخفض معدل فعالية انزيم CPK في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص إنخفاضاً معنوياً(P<0.05) حيث بلغت فعاليته في مصل دم هذه المجموعة(1.82 ± 65.63) وحدة/ لتر قياساً بمعدل فعاليته في مصل دم مجموعة السيطرة .

وانخفض معدل فعالية هذا الانزيم في مجانس الكبد انخفاضاًغير معنوي (P>0.05) في مجموعة الارانب السليمةæ المجرعة بالمستخلص إذ بلغ(130.31 ± 2.49) وحدة / لتر قياساً بمعدل فعاليته في مجانس كبد مجموعة السيطرة (شكل٣-١١).



- حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل(٣-١١) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في فعالية انزيم CPK مصل دم ومجانس كبد اناث الارانب

جدول (٣-٣) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في الفعالية الانزيمية في مصل دم ومجانس كبد اناث الارانب

المجاميع	GOT وحدة/ لتر		GPT وحدة/ لتر		CPK وحدة/ لتر	
	مصل الدم	مجانس الكبد	مصل الدم	مجانس الكبد	مصل الدم	مجانس الكبد
السيطرة	١.١٧±٢٨.٥٥ b	٢.٩٣±٢٨٩.٤٥ b	١.٢٧±٢٦.٥٤ b	٢.٥٤±١٤٥.٠٠ b	٢.٩٥±٧٤.٧٣ b	٢.٥٢±١٣٩.٧٦ b
سليمة مجرعة بالمستخلص	١.٦٤±٢٠.٦٩ b	٢.٠٣±٢٨٧.٨٤ b	١.٣٠±١٩.٨٥ c	١.٣٥±١٤١.٠٢ b	١.٨٢±٦٥.٦٣ c	٢.٤٩±١٣٠.٣١ b
المصابة بالسكري	٣.٤٨±٧٤.١٣ a	٧.٧٥±٢٢٢.٠٦ a	١.٢٨±٤٣.٥٣ a	٢.٢٣±١١٤.٥٠ a	١.٦٠±٨٨.٣٢ a	٣.٢٣±١١١.٧٧ a
مصابة مجرعة بالمستخلص	١.٤٩±٢٣.٤٧ b	٢.٠١±٢٥٩.٠٢ c	١.١٢±٢٢.٩٢ bc	٢.٥٤±١٣١.٣٧ c	٣.٠٤±٧١.٠٤ bc	٢.٠٢±١٣٨.١١ b

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

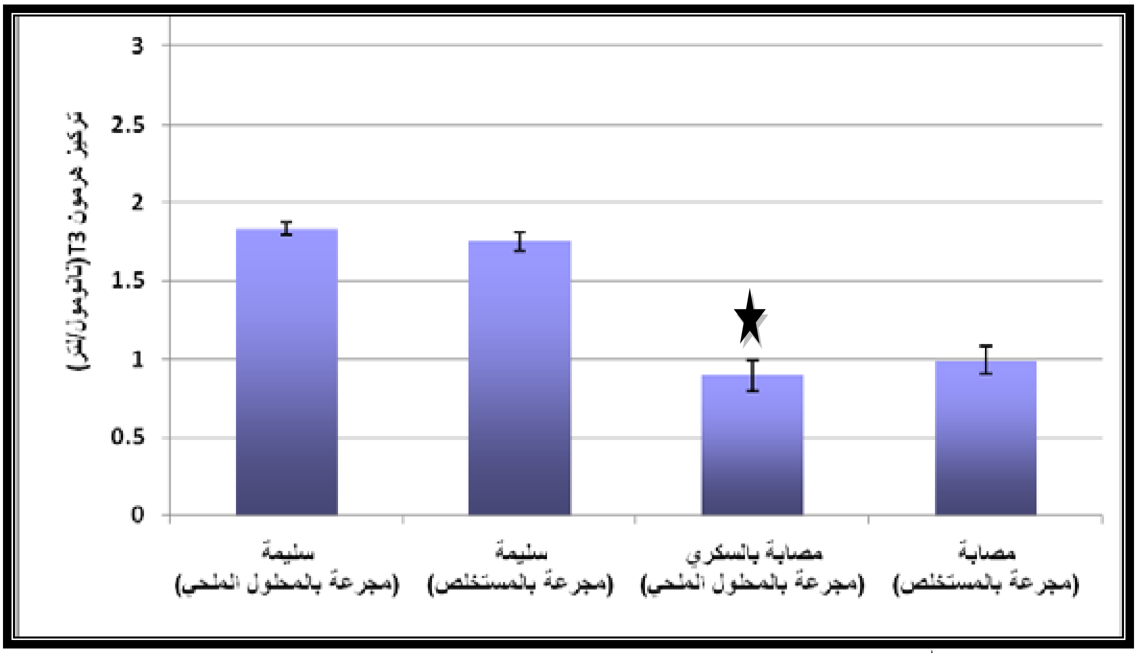
- الحروف غير المتشابهة في العمود يعني وجود فروق معنوية P<0.05

٣-٦: التغيرات الهرمونية

٣-٦-١: التغير في تركيز هرمون T3 في مصل الدم

يشير الجدول (٣-٤) الى حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى تركيز هرمون الـ T3 في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري حيث بلغ تركيزه(0.89 ± 0.10) نانومول / لتر قياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة والبالغ(1.38 ± 0.02) نانومول / لتر.

في حين لوحظ حصول ارتفاع غير معنوي (P>0.05) في مستوى تركيز الهرمون في مجموعة الارانب المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص اذ بلغ تركيز الهرمون (0.09 ± 0.99) نانومول / لتر قياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري، كما لوحظ حصول إرتفاع غير معنوي(P>0.05) في مستوى هرمون T3 في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص اذ بلغ تركيزه فيها(1.7٥ ± 0.06) نانومول/ لتر بالقياس مع تركيزه في مجموعة السيطرة (شكل٣-١٢) .



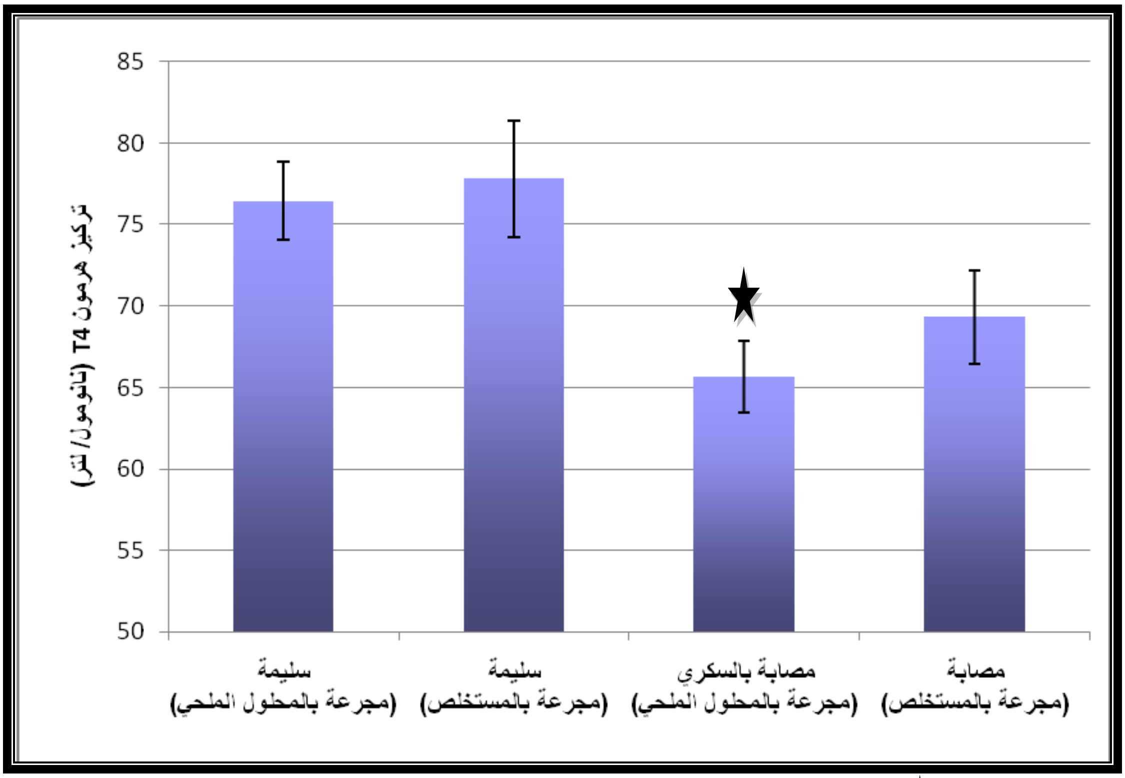
- حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-١٢) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز الـ T_3 في مصل دم اناث الارانب

٣-٦-٢: التغير في تركيز هرمون T4 في مصل الدă

Ãظهرت نتائج التحليل الاحصائي حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى هرمون T4 في مصل دم مجموعة الارانب المصابة بالسكري حيË بلغ تركيزه(65.69 ± 2.20) نانومول/ لتر ، قياساً بتركيزه في مصل دم مجموعة السيطرة و البالغ (76.46 ± 2.38) نانومول/ لتر.

æلوحظ حصول ارتفاع غير معنوي (P>0.05) في المجموعة المصابة بالسكري و والمجرعة بالمستخلص اذ بلغ تركيز الهرمون(٦٩.٣٣ ± ٢.٨٨) نانومول/ لتر قياساً بتركيزه في مصل دم الارانب المصابة بالسكري ¡ اتضح ايضاً حصول إرتفاع غير معنوي (P>0.05) في مستوى هرمون T4 في مجموعة الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص اذ بلغ تركيز الهرمون(77.82 ± 3.59) نانومول/ لتر بالقياس مع تركيزه في مجموعة السيطرة (شكل٣-١٣) و (جدول٣-٤).



· حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

شكل (٣-١٣) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل تركيز T4 في مصل دم اناث الارانب

جدول (٣-٤) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في التغيرات الهرمونية في مصل دم اناث الارانب

المجاميع	T3	T4
السيطرة	0.02 ± 1.38 a	2.38± 76.46 a
سليمة مجرعة بالمستخلص	0.06 ± 1.7٥ a	3.59±77.82 a
المصابة بالسكري	0.10 ± 0.89 b	2.20±65.69 b
مصابة مجرعة بالمستخلص	0.09 ± 0.99 b	2.88±69.33 ab

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

الحروف غير المتشابهة تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

٣-٧: الكشوفات الكيميائية للمركبات الفعالة في المستخلص النباتي

بنيت نتائج الكشوفات الكيميائية للمركبات الفعالة الموجودة في المستخلص الكحولي لثمار القطب *Tribulus terrestris* من احتوائه على عدد من مركبات الفعالة التي تعد منتجات Çيض ثانوي Secondary metabolism وكما مبين في الجدول (٣-٥)

جدول (٣-٥) الكشوفات الكيميائية للمركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لثمار القطب *Tribulus terrestris*

المركبات الفعالة		نتيجة الكشف
تانينات	Tannins	-
راتنجات	Resins	+
فينولات	Phenolic	+
صابونين	Saponins	+
تربين	Terpens	+
ستيرويد	Steroids	+
كومارين	Coumarins	-
زيوت طيارة	Volatilsoils	+
فلافونات	Flavonoids	+

الفينولات	كلايكوسيدات	Glycoside	+
	قلويدات	Alkaloids	+

+ = الكشف موجب - = الكشف سالب

٣-٨: نتائج الفحص النسجي للكبد

اظهرت نتائج الدراسات النسجية الشكل الطبيعي للنسيج البرنكيمي لكبد الارانب السليمة من مجموعة السيطرة ؛ كما يلاحظ في الشكل (٣-١٥) من وجود فصيص كبدي طبيعي lobule مع وريد مركزي Central vein وخلايا كبدية طبيعية مرتبة بشكل حبال Cords بطريقة شعاعية فضلاًعن وجود جيبانيات Sinusoids على شكل تجاويف تقع ما بين الخلايا .

وأوضحت نتائج الدراسة النسجية حصول تغير في التركيب النسجي للكبد في حالة فرط السكري نتيجة الحقن بمادة الالوكسان ؛ والمتمثل بحصول توسع بسيط في جيبانيات الكبد وتجمع حبيبات كلايكوجينية glycogen granules داخل الخلايا الكبدية مع حصول تنخر في الخلايا الكبدية Necrosis ؛ ما يشير الى حصول تنكس للخلايا الكبدية Degeneration ؛ فضلاً عن ظهور عدة مناطق التهابية Inflammation في نسيج الكبد ؛ فضلاً عن ذلك لوحظ وجود تجمع بعض السوائل (الوذمة) Edema كما مبين في الاشكال (٣-١٦ـ١٨) ويوضح الشكل(٣-١٦، ٣-١٩) تفجي سايتوبلازمي دهني داخل الخلية الكبدية Fatty cytoplasmic vaculation ؛ مع وجود توسع واحتقان دموي في الوريد المركزي وبين الحبيبانيات Congestion شكل(٣-٢٠، ٣-١٦) مع وجود عدد كبير من الخلايا المنقسمة شكل(٣-١٦) وعدم انتظام في الحبال الكبدية Liver cord disarray (٣-١٧).

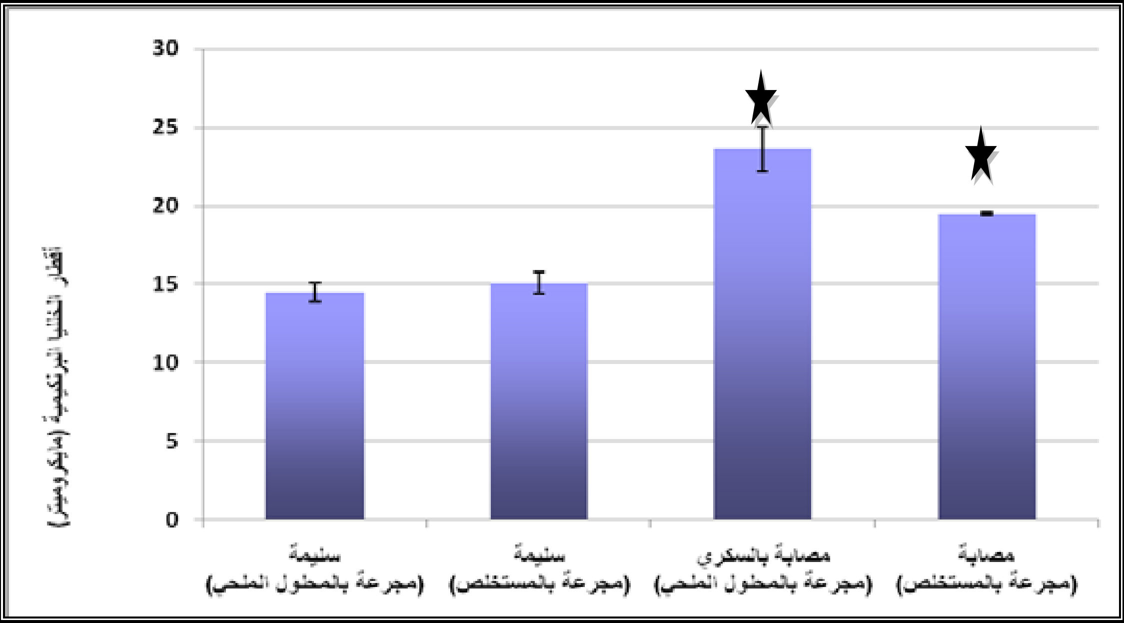
كما اوضحت الدراسة من حصول تضخم في حجم الخلايا الكبدية Hypertrophy شكل(٣-١٩) اذ تمثل بحصول زيادة معنوية (P<0.05) في معدل قطر الخلايا البرنكيمية في النماذج المصابة بالسكري اذ بلغ (24.6 ± 1.40) مايكرومتر قياساً بمعدل قطر الخلايا في مجموعة السيطرة البالغ (14.5 ± 0.58) مايكرومتر (جدول٣-٦)æ(شكل٣-١٤) .

في حيةً اظهرÊ الدراسة النسجية لكبد مجموعة الارانب المصابه بالسكري والمجرعة بالمستخلص الكحولي ؛ حصول توسع قليل في جيبانيات الكبد مع رجوع الشكل الطبيعي للخلايا الكبدية مع بقايا تنخر قليل جداً مع وجود خلايا لمفاوية مهاجرة بين الخلايا البرنكيمية وعدد كبير من الخلايا المنقسمة (شكل٣-٢١,٢٢).

كما اوضحت الدراسة حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في معدل قطر الخلايا البرنكيمية لكبد المجموعة المصابة بالسكري والمجرعة بالمستخلص والبالغ(19.5± 0.09) مايكروميتر قياساً مع معدل قطر الخلايا في المجموعة المصابة بالسكري والبالغ (24.6 ±1.40) مايكروميتر (شكل٣-١٤) و(جدول٣-٦) .

في حين يوضح الشكل (٣-٢٣,٢٤) لمقطع كبد للأرانب السليمة والمجرعة بالمستخلص ¡ التركيب القريب الطبيعي للنسيج البرنكيمي للكبد مع توسع قليل في جيبانيات الكبدية في بعض المقاطع .

أما معدل اقطار الخلايا البرنكيمية في نماذج هذه المجموعة فقد اظهرت ارتفاعاً غير معنوي (P>0.05) والبالغ (15.1 ± 0.69) مايكروميتر قياساً مع معدل قطر الخلايا في مجموعة السيطرة والبالغ (14.5± 0.58) مايكروميتر(شكل٣-١٤) (جدول٣-٦) .



· حيث أن ★ تشير الى وجود الفروق المعنوية P< 0.05

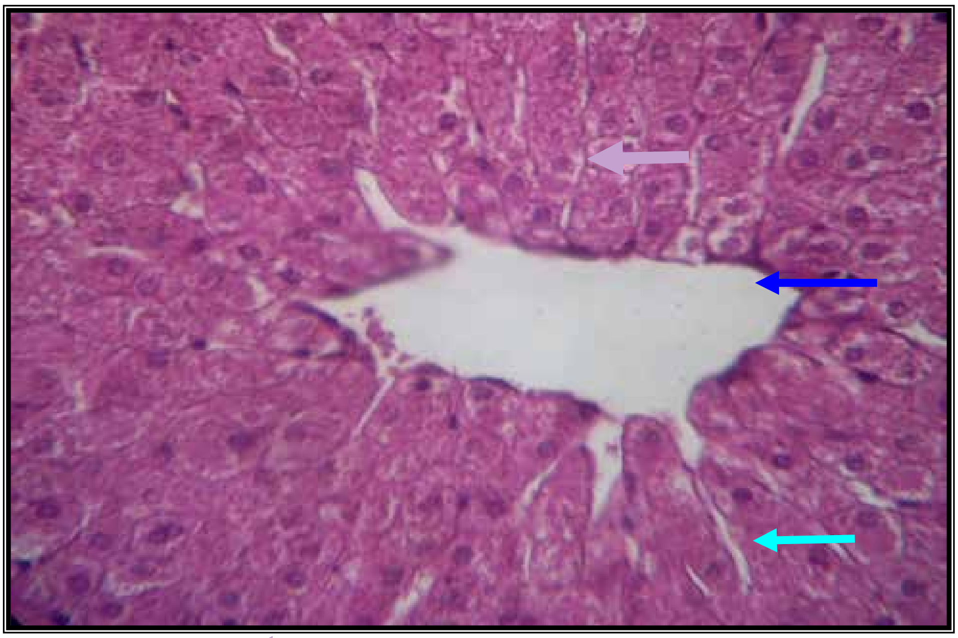
شكل (٣-١٤) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢ غم/ كغم) في معدل اقطار الخلايا البرنكيمية في كبد اناث الارانب

جدول (٣-٦) تأثير المستخلص الكحولي لنبات القطب بجرعة مقدارها(٢غم/كغم) في معدل أقطار الخلايا البرنكيمية في كبد اناث الأرانب

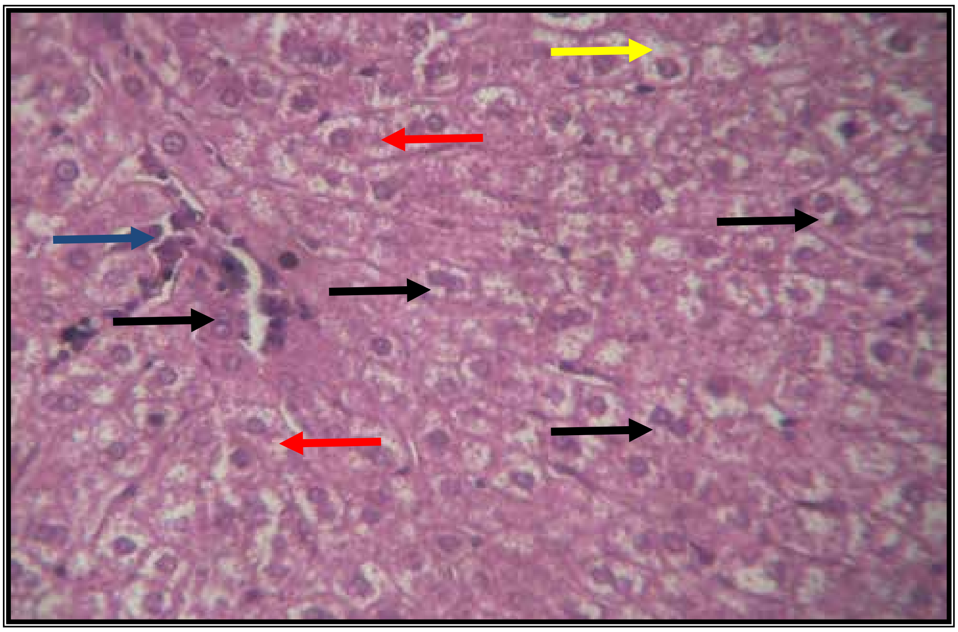
المجاميع	معدل أقطار الخلايا البرنكيمية (مايكروميتر)
السيطرة	١٤.٥ ±٠.٥٨ b
سليمة مجرعة بالمستخلص	١٥.١±٠.٦٩ b
المصابة بالسكري	٢٤.٦ ±١.٤٠ a
مصابة مجرعة بالمستخلص	١٩.٥±٠.٠٩ c

القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي

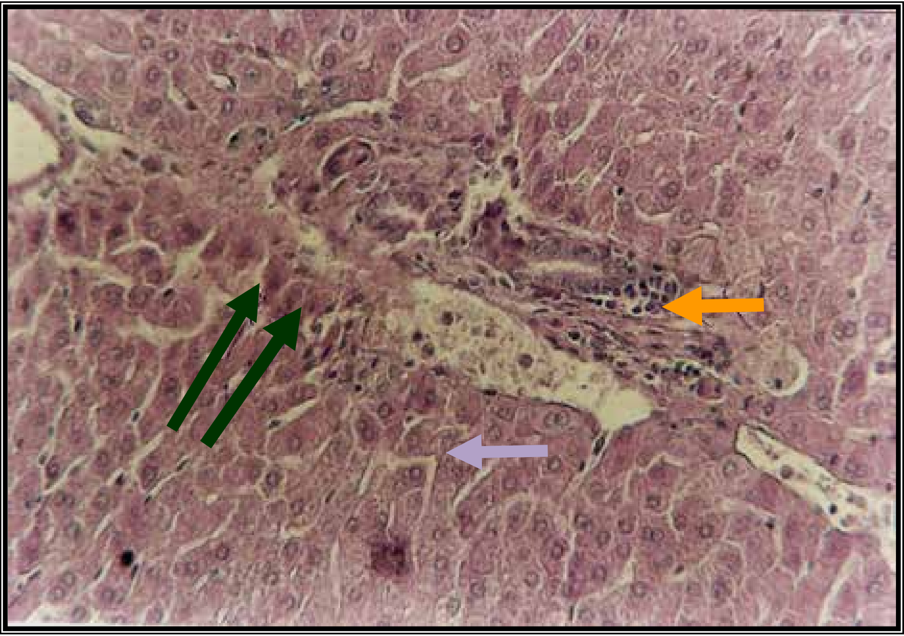
· **الحروف غير المتشابهة في العمود تشير الى وجود فروق معنوية P<0.05**



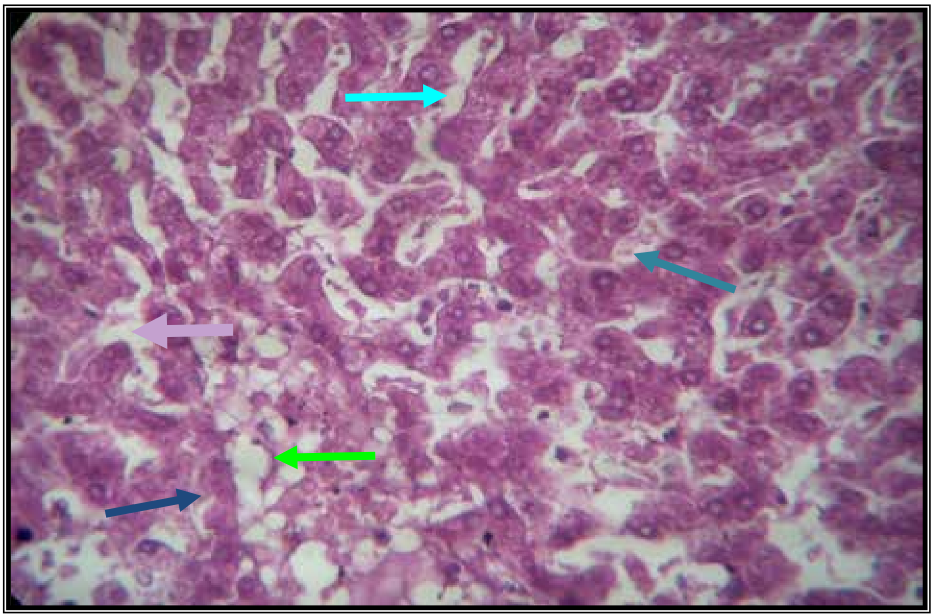
شكل (٣-15) مقطع في كبد ارنب مجموعة السيطرة،يوضح ترتيب الحبال الكبدية وشكل الخلايا الكبدية والجيبانيات والوعاء المركزي. قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)



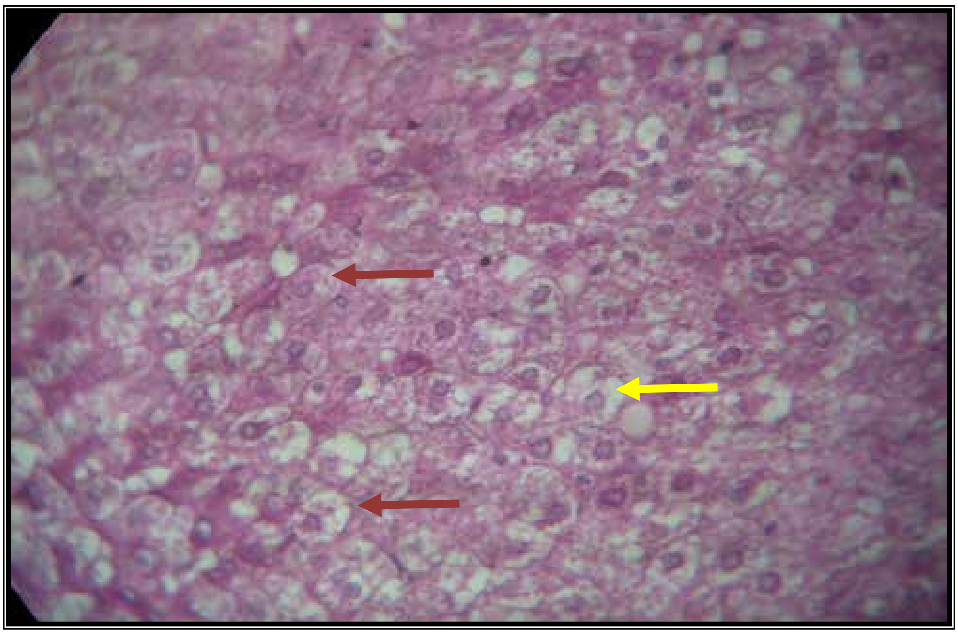
شكل(٣-١٦) مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح خلايا ذات نواتين، تجمع حبيبات الكلايكوجينية ، تفجي سايتوبلازمي دهني، احتقان الجيبانيات.قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)



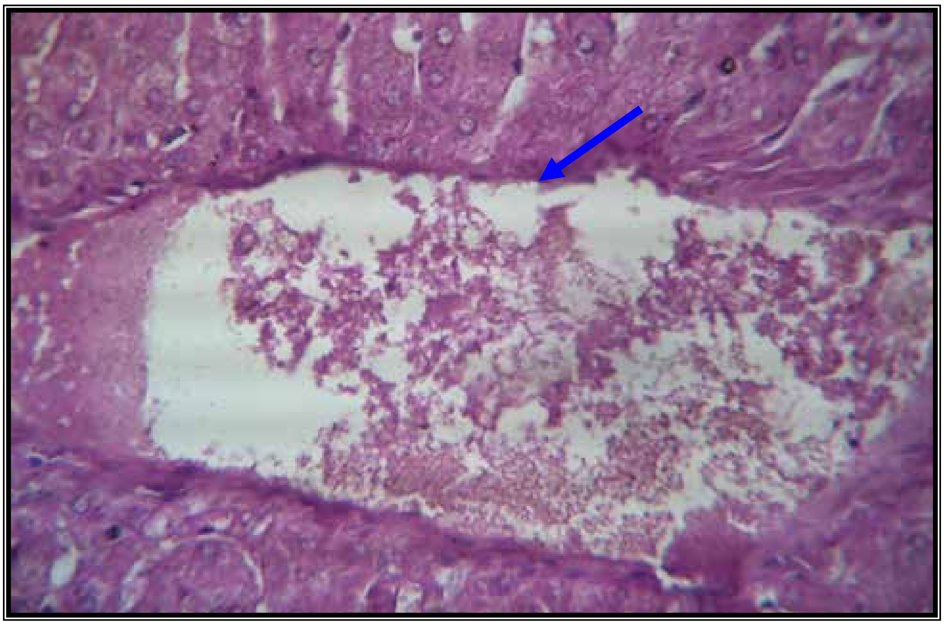
شكل(٣-١٧) مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح ← تنخر الخلايا الكبدية ← أرتشاح خلايا التهابية ← عدم انتظام الحبال الكبدية . قوة التكبير (20X) والصبغة(E &H)



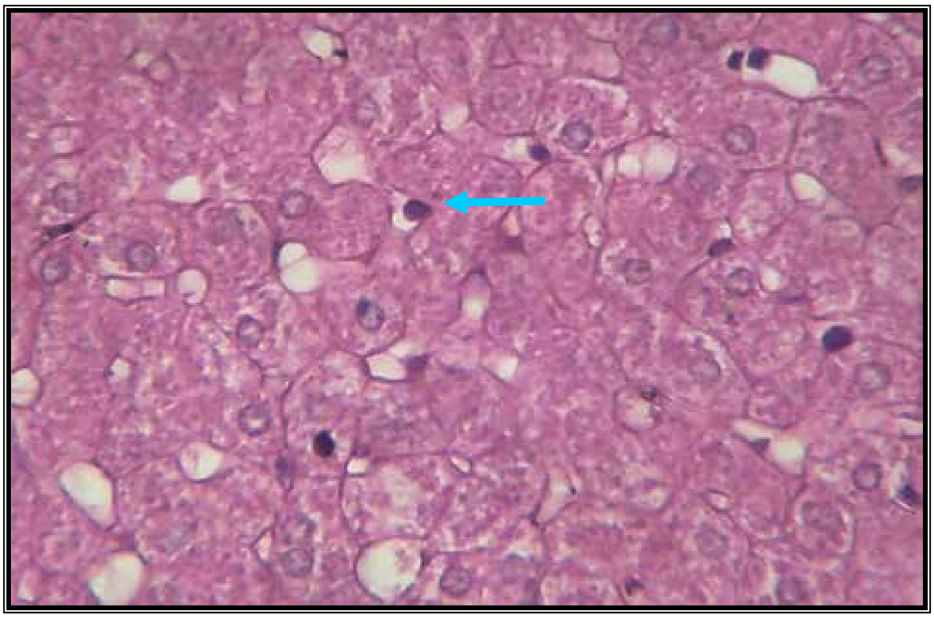
شكل(٣-١٨) مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح ← الوذمة ، ← توسع الجيبانيات ، ← تغيرات تنسكية وتشمل فقدان النمط الفصيصي للكبد ← تفكك بين الخلايا الكبدية ← مع عدم انتظام الحبال الكبدية . قوة التكبير (20X) والصبغة(E &H)



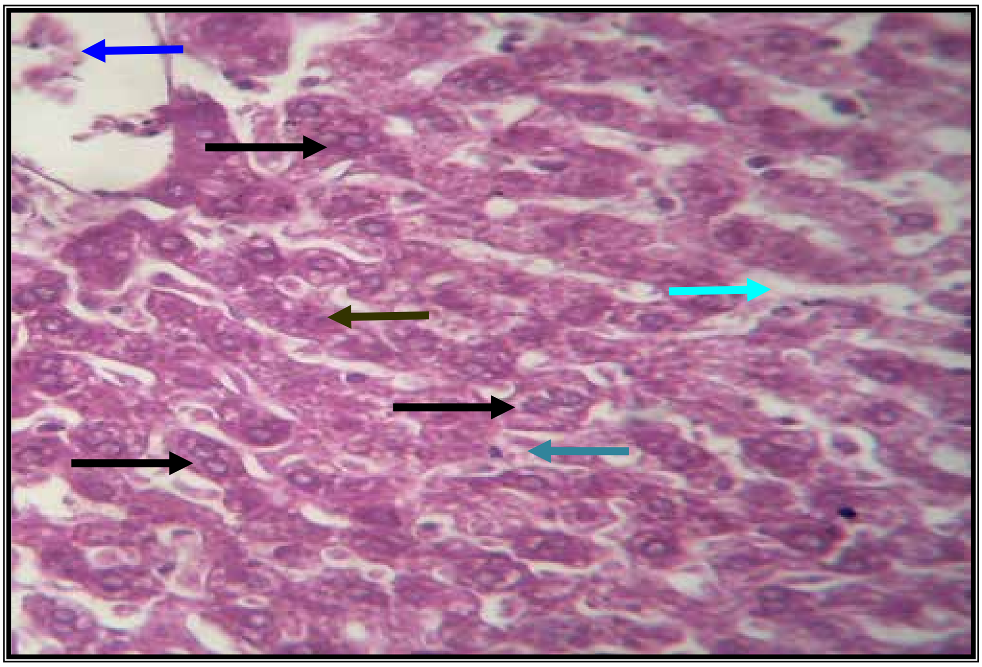
شكل(٣-١٩) مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح ⟵ تفجي سايتوبلازمي دهني، ⟵ ضخامة الخلايا الكبدية، اختفاء الحبال الكبدية . قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)



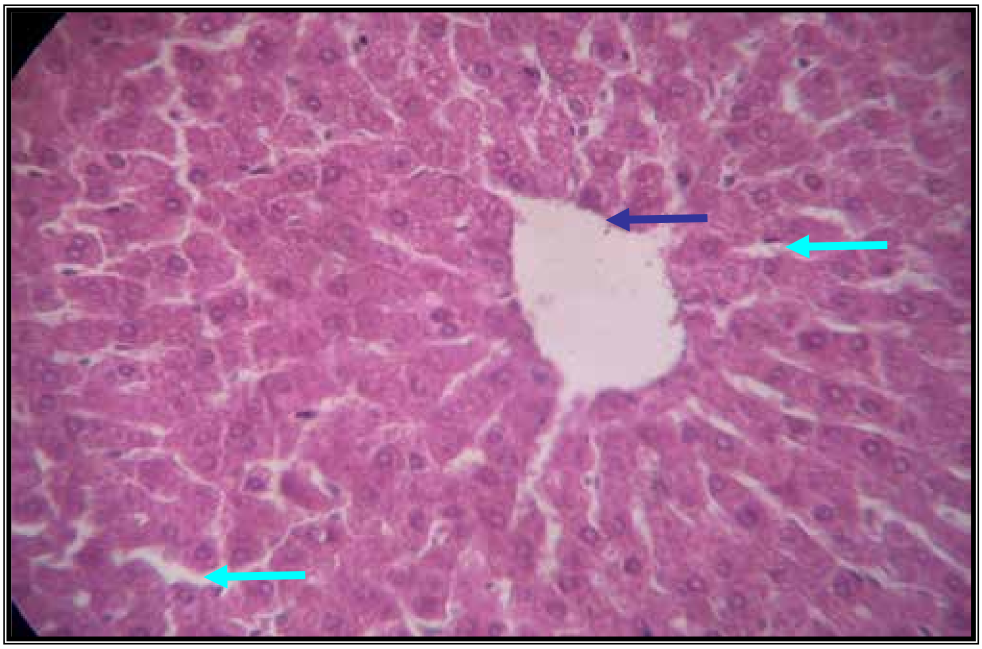
شكل(٣-٢٠) مقطع في كبد ارنب معامل بالالوكسان،يوضح ⟵ توسع و احتقان دموي في الوريد المركزي . قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)



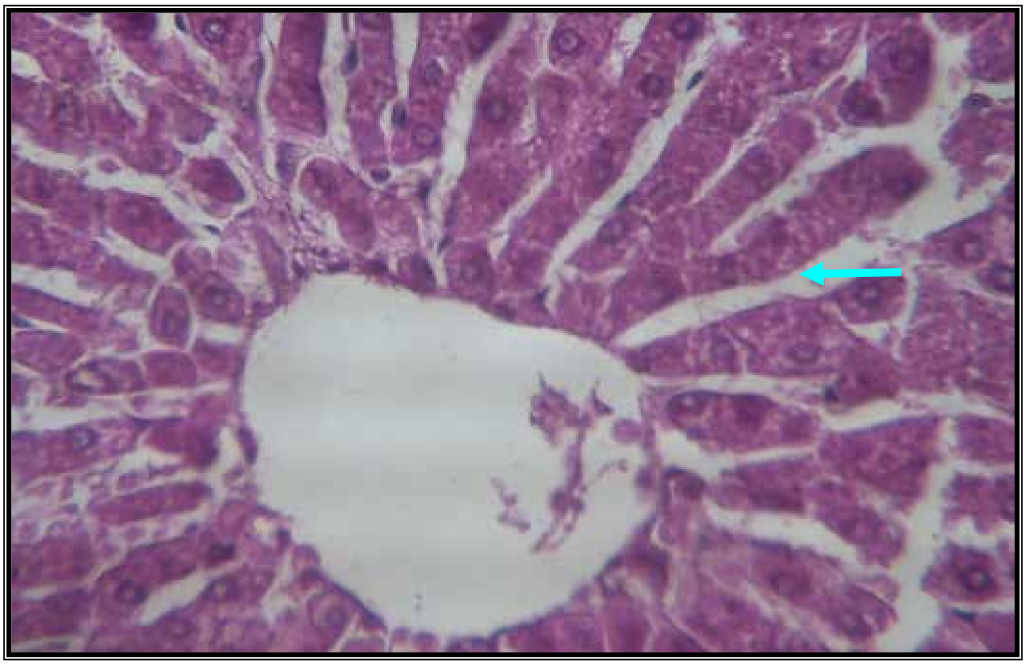
شكل(٣-٢١) مقطع في كبد ارنب مصاب بالسكري ومعامل بالمستخلص ،يوضح
خلايا لمفاوية مهاجرة. قوة التكبير (40X) والصبغة (E &H)



شكل(٣-٢٢) مقطع في كبد ارنب مصاب بالسكري ومعامل بالمستخلص ،يوضح توسع جيبانيات
خلايا ذات نواتين، بقايا تنخر، احتقان دموي
،تغير قليل في شكل الخلايا مقارنة بشكلها الطبيعي قوة التكبير (40X) والصبغة (E &H)



شكل(٣-٢٣) مقطع في كبد ارنب سليم ومعامل بالمستخلص،يوضح وعاء مركزي خالي من الكريات، توسع قليل في الجيبانيات .قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)



شكل(٣-٢٤) مقطع في كبد ارنب سليم ومعامل بالمستخلص،يوضح توسع بسيط في الجيبانيات . قوة التكبير (40X) والصبغة(E &H)

٤-١: التغيرات الوزنية:-

٤-١-١: وزن الجسم:

Ãوضحت نتائج هذه الدراسة وجود تغيرات وزنية، اذ لوحظ حدوث انخفاض معنوي (P<0.05) في معدل اوزان الارانب المصابة بالسكري بعد مرور اربعة اسابيع من الاصابة قياساً بمعدل اوزان مجموعة السيطرة جدول(٣-١) حيث لوحظ في الارانب المصابة بالسكري زيادة استهلاكها للغذاء وانخفاض في معدل اوزانها،جاء هذا متوافقاً مع ما وجده الباحثاä (Rajagopal and Sasikala ,2008) اذ ان احداث داء السكري في الارانب السليمة يعمل على تحطيم خلايا بيتا البنكرياسية المسؤولة عن انتاج هرمون الانسولين ولكونه Çلمسؤول عن تسهيل عملية دخول السكر الى الخلايا وانتاج الطاقة، فعند حصول انخفاض في انتاج هذا الهرمون يلجأ الجسم الى عملية Gluconiogenesis للحصول على الطاقة اللازمة للعمليات الحيوية وذلك عن طريق عمليات الهدم Catabolism الدهون والبروتينات المخزونة داخل الجسم لتعويض النقص الحاصل في كلوكوز الدم داخل الخلايا.

في حين اظهرت نتائج التحليل الاحصائي ان للمستخلص الكحولي لثمار القطب تأثيراً واضحاً في زيادة وزن الجسم، اذ ادت المعاملة بهذا المستخلص الى زيادة معنوية (P<0.05) في اوزان الارانب السليمة والمجرعة بالمستخلص وكذلك في مجموعة الارانب المصابة والمجرعة بالمستخلص قياساً بمعدل وزن مجموعة الارانب السليمة والمصابة بالسكري على التوالي.

وجاء هذا متوافقا مع ما لاحظه Tawfiq(٢٠٠٧) في تجربته التي اجراها على الفئران بأعطائها تراكيز مختلفة من المستخلص المائي لثمار القطب حيث وجد في نهاية التجربة زيادة معنوية في وزن الجسم قياسا بمجموعة السيطرة .قد يعود تأثير المستخلص في تحسين وزن الحيوانات التي جرعت بالمستخلص الى التغيرات في ايض الكربوهيدرات او زيادة في افراز الانسولين مما ينعكس على زيادة بناء الدهون والبروتينات ومن ثم وزن الجسم¡æكذلك تنظيم ايض الدهون والكربوهيدرات حيث وجد ان نبات القطب يسهل عملية الهضم digestion promoter ومشهي جيد good appetizer (Chopra,1986)¡كما ان المركبات الفعالة الموجودة في المستخلص من احماض امينية محفزة لهرمون النمو Growth hormone GH المفرز من الفص الامامي للغدة النخامية ، وكذلك محفز لافراز عوامل النمو الشبيه بالانسولين (Insulin like Growth Factor (IGF I,IIÅ©Çä

IGFs,GH يلعبان دورا مهما في زيادة بناء البروتينات وإنخفاض معدلات هدمها Ganong (,2003).

كما يعزى هذا التحسن في اوزان الارانب المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص الى دور المستخلص في السيطرة على كلوكوز الدم ودور الصابونين الموجود في المستخلص في تحفيز خلايا بيتا البنكرياسية على افراز الانسولين وزيادة نشاطه ومن ثم السيطرة على ايض الدهون والكربوهيدرات والبروتينات.فضلاً عن دور ستيرويدات الصابونين في القدرة على تغير سلوك تغذية وزيادة الرغبة في تناول الغذاء(Sauvaire *et al*.,1996) .

٤-١-٢: وزن الكبد

يتضح من جدول (٣-١) والشكل(٣-٢) حصول زيادة غير معنوية (P>0.05) في معدل وزن الكبد في مجموعة الارانÈ المصابة بفرط السكري (المحقونة بالالوكسان) قياسا بمجموعة السيطرة مما قد يشير الىäÇ ارتفاع السكر ونقص الانسولين في الدم له دور في حدوث تضخم الخلايا الكبدية نتيجة لتجمع الدهون والاحماض الدهنية داخلها استجابةً لعمليات تحلل الدهون(Mir,2008) . كذلك أستجابةً لزيادة تركيز السكر في الدم اذ تعمل خلايا الكبد على خزن الكلوكوز الفائض على شكل كلايكوجين يؤدي بدوره الى زيادة وزن الكبد (Goel *et al*., 2004)؛ وللالوكسان دور في تحفيز تكاثر Proliferation الخلايا الكبدية وزيادة كتلة الخلايا البرنكيمية ومن ثم زيادة كتلة الكبد. وجاء هذا متوافقاً مع (Younger *et al*.,1996) اذ بين ان للالوكسان دوÑ في زيادة معدلات الانقسام الخيطي Mitogen في الخلايا الكبدية .

في حين اظهرت الدراسةانعدام الفروق المعنوية(P>0.05) في وزن الكبد عند المعاملة بالمستخلص قياساً بوزن الكبد في مجموعة السيطرة أوالمصابة مما يدل ان المستخلص يعمل كعامل حماية للكبد Hepato Protective agent (Amin *et al*., 2007).

٤-٢: احداث داء السكري بوساطة الالوكسان

äÇ استعمال الالوكسان بتركيز 150 ملغم / كغم لاستحداث داء السكري في الارانب المحلية كان له تأثير واضح في إحداث خلل في وظيفة البنكرياس والذي استدل عليه عن طريق قياس مستوى الكلوكوز في مصل الدم اذ ادى الى حصول ارتفاع معنوي(P<0.05) في مستواه طوال مدة التجربة والبالغة 30 يوماً اذ بلغ مستواه 207.81 ± 3.68 ملغم / ١٠٠مللترفي

الحيوانات المعاملة بالالوكسان بعد ان كان مستواه 110.12 ± 0.87 ملغم / ١٠٠مللترقبل بدء التجربة ،وجاءت هذه النتيجة متوافقة مع ما توصل اليه عدد من الباحثين في دراسات اجريت على الجرذان (Saikat *et al*., 2008; Vinuthan *et al*., 2007; Ene *et al*., 2006).والكلاب (Kim *et al*.,2006) والارانب (Ahmad *et al*.,2008;Dubey *et al*.,1994)

ان تأثيرالالوكسان في البنكرياس قد يكون عن طريق تنخير جزر لانكرهانز ؛ اذ يدخل الى الخلايا بوساطة ناقلات الكلوكوز مؤدياً الى تحطيم خلايا بيتا البنكرياسية (Eteng *et al* ., 2008) كما لوحظ من نتائج اجريت على الحيوانات ان الالوكسان يؤدي الى تعطيل افراز الانسولين وذلك عن طريق الشدة التأكسدية Oxidative Stress الناتجة من تكون الجذور الحرة Free radicals والمتمثلة بجزيئات الاوكسجين غير المستقرة وذلك لارتفاع مستوى الكلوكوز بالدم بعد المعاملة بالالوكسان الذي يعمل عاملاً محفزاً للسكري diabetogenic agent (Kim *et al*., 2006) ؛ ان وجود هذه الجزيئات غير المستقرة في محيط الانسجة قد يسبب تلفاً لخلايا الجسم مما يؤدي الى تطور العديد من الامراض المزمنه مثل :امراض القلب cardiovascular disease ؛والسرطان Cancer ؛وامراض الجهاز العصبي neural disorders ؛والشيخوخة Ageing فضلاً عن داء السكري، كما ويعمل عاملاً محفزاً لتطور العديد من مضاعفات السكري وخاصة تلك التي لها علاقة بالكلى nephropathy وشبكية العين retinopathy (Upadhya *et al* ., 2004 ; Majumdar *et al* ., 2008) .

كما تبين من نتائج دراسات اخرى ان الالوكسان يختزل الى النوع السام diualuric acid الذي يتأكسد تلقائياً محرراً جذور الهيدروكسيل hydroxyl radicals و Superoxid anion وهذه الجذور تحدث التأثير السام لبروتين جزيرات لانكرهانز ، والدهون ، والحوامض النووية (Majumdar *et al* ., 2008 ;Houee *et al* ., 1981).

٤-٣: التغير في مستوى تركيز الكلوكوز في مصل الدم

تضمنت الدراسة الحالية دراسة تأثير المستخلص الكحولي لثمار القطب على داء السكر وعلى مستوى الكلوكوز في الارانب السليمة والمصابة بداء السكر المستحدث بوساطة الالوكسان .

حيث اظهرت النتائج ان معاملة الحيوانات المصابة بالسكري بالمستخلص الكحولي لثمار القطب تؤدي الى حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوكوز في مصل الدم قياساً مع مستواه في مجموعة الارانب المصابة بالسكري (المعاملة بالالوكسان) .

ان آلية تأثير المستخلص الكحولي لثمار القطب في خفض سكر الدم غير معروفة تماماً الا ان هنالك تغيرات محتملة لدور النبات في خفض سكر مصل الدم أسوةً بالنباتات الطبية الاخرى التي تسهم في خفض الكلوكوز في مصل الدم؛ فقد يعزى هذا الدور التخفيضي في مستوى كلوكوز الدم الى تأثير المستخلص في تنشيط الامتصاص المعوي للكلوكوز intestinal absorption ؛أو تخفيض معدل النشاط البنائي للكلوكوز في الخلايا Glucogenic Activity (Kim *et al* ., 2006) ، او قد يكون عن طريق تحفيز افرازالانسولين من خلايا بيتا البنكرياس غير المتضررة ºوذلك لان خلايا بيتا غير متساوية في حساسيتها للالوكسان ، او ربما يكون التأثير ناتج من زيادة حساسية المستقبلات للانسولين ، او زيادة تحويل الانسولين الى الشكل الفعال ومن ثم زيادة تأثير الانسولين في سكر مصل الدم (Bell and Hye , 1983) .

أظهرتجريع المستخلص الكحولي لثمار القطب للحيوانات السليمة انخفاضاً معنوياً (P<0.05) في مستوى كلوكوز الدم؛ يمكن ان يعزى ذلك الى طبيعة وتركيز المركبات الفعالة التي يمتلكها هذا النبات لاسيما الفلافونات ؛والتربينات ؛والصابونينات ؛والقلويدات.وربما يكون التأثير المخفض لسكر الدم ناتجاً من تأثير احد هذه المركبات؛ او قد يكون ناتجاً من المجموعة كلها (Martin *et al* ., 1995).

اثبتت الدراسة التي اجراها Li وجماعته (2002) على الفئةٍّ المصابة بالسكر أ تجريبياً؛äÇ الصابونينات المعزولة من نبات القطب كان لها تأثير خافض لسكر الدم عن طريق نشاطها في تحفيز خلايا بيتا البنكرياسية وتحسين نشاطه في الحيوانات السليمة؛ كما وتعمل القلويدات على تثبيØ عملية Gluconiogenesis كما ويعمل القطب على تثبيط انزيم الفا كلوكسايديز alpha – glucosidase المسؤول عن تحويل الكربوهيدرات المعقدة الى سكريات بسيطة (Zhang *et al* ., 2006).

كما اتضح من دراسة قام بها الزهيري عام (٢٠٠٥) وجود الكروم العضوي في ثمار القطب ،الذي قد يكون له دور في زيادة إفراز الانسولين عن طريق زيادة عدد مسقبلات الانسولين فضلاً عن زيادة حساسيتها عن طريق عملية فسفرة المستقبلات insulin receptor phosphorylation (Anderson,1998) .

ونظراً لكون فرط السكري يعزى الى الشدة التأكسدية فالسبب الاكثر قبولاً في تأثير القطب في خفض كلوكوز الدم هو فعالية القطب المضادة للاكسدة نظراً لاحتواءه على الفلافونات من نوع Kaempferol ،و Flavonol glycosid من نوع tribuloside astragatin æ Kaempfarol -3- rutinoside الموجوة في ثمار القطب (Majumdar *et al* ., 2008).

٤-٤: التغير في مستوى الدهون

٤-٤-١: التغير في مستوى تركيز الكوليسترول الكلي في مصل الدم

يتضح من نتائج التحليل الاحصائي والمبينة في جدول (٣-٢) حصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز TC في مجموعة الارانب المصابة بفرط السكري قياساً بتركيزه في مجموعة السيطرة. وجاء هذا متوافقاً مع ما لاحظه Ahmad وجماعته (2008) عند اعطاء الالوكسان للأرانب ادى الى حدوث ارتفاع في مستوى الكوليسترول في مصل الدم قياساً بمجموعة السيطرة.كما لوحظت هذه الزيادة في العديد من الدراسات التي اجريت على مجموعة مرضى السكري خاصة من النوع الثاني (Idogun,2007;Menik *et al.* , 2005)

ويعزى ارتفاع الكوليسترول في حالة استحداث داء السكري الى الزيادة الحاصلة في امتصاصه من الامعاء بسبب زيادة نشاط انزيم كوليسترول اسيل ترانسفيريز Cholesterol Acyl Transferase الذي يحفز عند نقص الانسولين (Hori *et al* ., 2004).

او نتيجة لزيادة استعمال الدهون في عمليات الاكسدة وانتاج الطاقةÇäÅÐÅلاختلال في ايض الدهون قد يعود الى الخلل في افرازالانسولين¡ ففي السكري وبانخفاض تركيز الانسولين في الدم فإن تركيز الحوامض الدهنية الحرة Free Fatty acid (FFA) يرتفع في البلازما نتيجة لزيادة هدم الدهون¡ ففي الكبد يتحول FFA الى الدهون المفسفرة Phospolipids والى Acety – COA والذي يستعمل في صناعة الكوليسترول والاجسام الكيتونية التي تتحرر الى الدم مسببة حدوث ارتفاع الكوليسترول Hypercholesterolemia . يعمل الانسولين في الانسجة الدهنية على تقليل عملية هدم الدهون Lipolysis ºوذلك بتثبيط انزيم Lipase ومن ثم الاقلال من اكسدة الحوامض الدهنية وانتاج جزيئات Acetyl – COA انخفاض في مستوى كولسترول مصل الدم (Rajagopal and Saskala , 2008) . كما يعمل الانسولين بتثبيط انزيم Hydroxy methyl glutary 1COA(HMG-COA) reductase الذي يساعد في عملية هدم حامض ميفالونك Mevalonie acid وعملية تكون الكوليسترول (Shirman , 2003).

كما اظهرت نتائج التحليل الاحصائي عند المعاملة بالمستخلص الكحولي لثمار القطب حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى تركيز الكوليسترول الكلي في الحيوانات السليمة والمصابة (جدول ٣-٢) .

وجاء هذا متوافقاً مع ما وجده Li وجماعته (2002) عند استحداث داء السكري في الفئرãÇä تجريباً حيث لاحظوا ان الصابونيات المعزولة من نبات القطب قد خفضت الكوليسترول في مصل دم الفئران المصابة ، وهذا ما لاحظه Chu وجماعته (2003) ان الصابونيات

المعزولة من ثمار القطب كان لها تأثير خافض في مستويات كولسترول كبد و مصل الدم الفئران.تكمن قدرة المستخلص الكحولي لثمار القطب في خفض مستوى الكوليسترول في احتوائه على مجموعة ستيرويدات الصابونين والتي تكون مع الكوليسترول معقدات غير ذائبة في تجويف القناة الهضمية مثبطة امتصاص الكوليسترول ومن ثم طرحه مع الفضلات (Petit *et al.*, 1995).

فضلاً عن ذلك فان الصابونين يلتصق مع حوامض الصفراء والشحوم المتعادلة ويثبط امتصاصها من الامعاء ومحفزاً الكبد لتحويل الكوليسترول الى حوامض الصفراء (Spiller , 1996). كما لاحظ Uchida (1984) ان الصابونين يتحلل في امعاء الكلب الى Sapogenins و diosgenin التي تنثبط امتصاص الكوليسترول¡ وقد يعزى هذا التأثير الخافض للمستخلص النباتي الى امكانية احتواء على مركبات قد تعمل على تثبيط انزيم HMG – COA reductase المسؤول عن تخليÞ الكوليسترول،او قد يعزى انخفاض الكوليسترول المتحرر الى الدم الى إرتفاع مستوى الانسولين وإنخفاض السكر في الدم، مما يؤدي الى إنخفاض نسبة الدهون،وذلك لقيام الانسولين بتثبيط انزيم lipase في الخلايا الدهنية(Roche,2005) .

ولكن لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع Adimoelja and Ganeshen (1997)اللذين لم يلاحظا وجود فروق معنوية في مستوى الكوليسترول قبل وبعد المعاملة بمادة Protodioscim المعزولة من نبات القطب في المرضى المصابين بداء السكر .

٤ - ٤ - ٢: التغير في مستوى الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides في مصل الدã

اظهرت نتائج التحليل الاحصائي المبينة في جدول(٣-٢) ان استحداث السكري بوساطة الالوكسان ادى الى حدوث ارتفاع معنوي($p<0.05$) في مستوى تركيز TG في مجموعة الارانب المصابة بالسكري قياساً بتركيزه في مجموعة الارانب السليمة.

وجاء هذا متوافقاً مع مالاحظه (Bury *et al.*, 2007) من حدوث ارتفاع في مستوى تركيز TG في المرضى المصابين بداء السكري.كما لاحظ (Verzehi *et al.*,1998) äÇ باستمرار ارتفاع تركيز كلوكوز الدم تستمر الزيادة في أنتاج TG من مصادره الداخلية ومن الكبد تحديداً ، وسبب الزيادة قد يعود الى انخفاض نشاط انزيم لايبيز البروتينات الدهنية

Lipoprotein Lipase (LPL) في الانسجة الدهنية ، وذلك لان وجود الانسولين ضروري لفاعلية الانزيم الذي يعمل على تجزئة وتحليل الكليسيريدات الثلاثية تحت الظروف الطبيعيةºلذا فبأرتفاع السكر ونقصان اوغياب الانسولين يتسبب بأنخفاض هذا الانزيم مما يؤدي الى تجمع الكليسيريدات الثلاثية بوصفها مصادر بديلة للطاقة (Jasmine and Daisy,2007;kovar *et al*., 2004) . كما ان انخفاض انزيم LPL يخفض معدل ايض الـ VLDL-C ومن ثم تثبيط البروتين الناقل للاستروكولستروá (CETP) cholesterol ester transfer protein هو البروتين الذي يقوم بنقل TG الى VLDL-C ومن ثم زيادة مستويات TGæÇ¡ قد يكون نتيجة لتجمع بقايا الكايلومايكرون في الدم(Cho *et al*.,2008).

ان علاج فرط الدهون واضطرابها عند مرضى داء السكري يتم من السيطرة على كلæåكوز الدم إذÅن له دور مهم وفعال في السيطرة على مشاكل الدهون عند مرضى السكري وعلى وجه الخصوص الكليسيريدات الثلاثية (Saikat, 2008).

ان استخدام المستخلص الكحولي لثمار القطب قد ادى الى حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى تركيز TG في الحيوانات السليمة والمصابة بالقياس مع السيطرة السليمة والمصابة جدول(٣-٢) وجاء هذا متوافقاً مع Li وجماعته (٢٠٠٢) عند استحداث السكري في الفئران تجريباً حيث وجدوا ان الصابونينات المعزولة من نبات القطب قد خفضت الى ٢٣.٣٥% من مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل دم الفئران المصابة وجاء هذا متوافقاً ايضاً مع ما توصل اليه Chuæجماعته (٢٠٠٣) منäÃ مادة الصابونين المعزولة من نبات القطب في الفئران كان لها تأثيرخافض في مستوى الكليسيريدات الثلاثية.

وقد يعزى الانخفاض في تركيز TG عند المعاملة بالقطب الى إمتلاكه المركبات الفعالة التي قد تتوسط في إفراز كمية كافية من الانسولين اوقد تزيد من حساسية الانسولين الذي بارتفاعه يعمل على تنشيط انزيم لايبيزالبروتينات الدهنية الذي كما اسلفنا يعمل على تجزئة الكليسيريدات الثلاثية الى حوامض شحمية يتم امتصاصها من قبل الخلايا الدهنية (محي الدين وآخرون، ١٩٩٠). او تعمل هذه المركبات على تسريع عملية ازالة بقايا الكايلومايكرون من الدم او تقوم عن طريق تنشيط CETP لنقل TG الى جزئية VLDL-C ليتم هدمها مما يؤدي الى إنخفاض مستوى TG في مصل الدم .وفضلاً عمَّا سبق وجد Cara وجماعته(١٩٩٢)äÇ الالياف الغذائية واللكتين لثمار القطب له القدرة على تثبيط امتصاص الكليسريدات الثلاثية في الامعاء.كما ان نقص هرمون الانسولين يؤدي الى تنشيط انزيم Hormone- Sensitive lipase في الخلايا الدهنية مسبباً زيادة تحلل TG المخزونة وتحرير كميات كبيرة من الاحماض الدهنية والكليسرول الى الدم وعند انتقالها الى الكبد يعاد تصنيع TG¡ وفضلاً عن ذلك فان زيادة

الحوامض الدهنية في الكبد يؤدي الى تحررها الى الدم مسببة بذلك زيادة الدهون في الدم (Bishop, 2000) .

٤-٤-٣: التغير في مستوى تركيز الـ HDL-C في مصل الدم

اتضح من نتائج البحث ان حقن الالوكسان وحصول السكري يؤدي ال حصول انخفاض غير معنوي (P>0.05) في مستوى تركيز الـ HDL-C جدول(٣-٢) قياساً بمجموعة السيطرة جاءت هذه النتائج مطابقة مع مالاحظه Bury وجماعته (٢٠٠٧) من حصول إنخفاض في مستوى تركيز HDL-C في مصل مرضى السكري ،وكما لاحظ Ahmad وجماعته (2008) حصول إنخفاض في تركيز HDL-C في مصل دم الارانب المستحدث فيها السكري بوساطة الالوكسان، وهذا قد يكون بسبب نقص الانسولين وارتفاع السكر في الدم قد يحفز ايض HDL-C الانزيم الكبدي المحلل للدهون Hepatic lipase(HL) الذي يتأثر بفعل الاختلالات الايضية ومن ثم يقوم بتجزئة جزئية HDL-C واخذ الكوليسترول من داخل خلايا الكبد ليتم تحويلها الى احماض صفراء (Tan *et al* .,2000).

تؤدي الشدة التأكسدية الناتجة من إرتفاع السكر الى تغيرات في نوعية جزيئات HDL-C كما انها تسبب في زيادة معدل هدم البروتينات الداخلة في تركيب الـ HDL-C Apolipoproteins وخاصة APO-C-II , APO-A-I مؤدياً الى انخفاض HDL-C ومن ثم تعطيل عملية نقل الكوليسترول من الدم الى الكبد (Hayden and Tyagi, 2005) . كما قد يعود هذا الإنخفاض الى قلة تحلل جزئيات VLDL وفضلا عن حدوث تغيرات في وظيفة الكبد التي تقلل من انتاج HDL (Martin *et al*., 1995) .

لقد وجد في تجريع الارانب بالمستخلص الكحولي لثمار القطب ادىحصول إرتفاع غير معنوي (P>0.05) في مستوى تركيز الـ HDL-C في الحيوانات السليمة والمصابة بالقياس مع السيطرة والحيوانات المصابة بالسكري على التوالي جدول (٣-٢)، وجاءت هذه النتائج مطابقة لما وجده كل من Joshi and Uniyal (2008) اذ لاحظا ارتفاع تركيز HDL-C في مصل دم الجرذان مصابة بالسكري عند تجريعها بالمستخلص الكحولي لنبات القطب ونبات اخر تابع للجنس نفسه اذ وجدا ان القطب يرفع تركيز HDL-C بشكل معنوي بالقياس مع النبات الاخر.

ويعزى هذا الإرتفاع بالدرجة الاساس لدور النبات بوصفه مضاداً للأكسدة antioxidant ومايترتب على هذا الدور من خفض الشدة التأكسدية ومن ثم انخفاض الكلوكوز وارتفاع الانسولين بالدم وعودة الايض الطبيعي للـ HDL-C وانخفاض فعالية انزيم HL مما يؤدي الى انخفاض تحلل HDL-C وبذلك ترتفع نسبته في مصل الدم (Majumdar *et al*, 2008).

أكـدت الدراسـات الحديثـة مـن ان انخفـض مسـتويات HDL-C مـع ارتفـاع كـل مـن مستويات الكليسيريدات الثلاثية وارتفاع LDL-C يؤدي الى تعجيل عملية تصلب الشرايين وما يترتب عليه من امراض القلب عند مرضى السكري (Eteng *et al*, 2008 ; Bury *et al* 2007).

لذا فالإنخفاض المعنوي للـ TCæ إرتفاع HDL-C يعد مؤشϚ ايجابياً لمنع حدوث حالة تصلب الشرايين ¡والعديد من الدراسات اظهرت ارتفاع HDL-C مع انخفاض كل من TCæ LDL-C يخفض من خطر الاصابة بامراض القلب التاجية (Jasmine and Daisy, 2007).

٤-٤-٤: التغير في مستوى تركيز LDL-C في مصل الدã

يتضح من نتائج التحليل الاحصائي حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى تركيز LDL-C في المجاميع المصابة بالسكري جدول(٣-٢) قياساً بالسيطرة جاء هذا متوافقاً مع دراسةÂجريت على مجموعة من المرضى المصابين بداء السكري حيث لوحظ حصول ارتفاع في مستوى تركيز LDL-C فضلاً عن مستوى تركيز الدهون الاخرى(Bury *et al*.,2007)ÅÇäٍ الزيادة في مستوى TC في الانسجة والاوعية الدموية يؤدي الى تقليل فعالية مستقبلات LDL الامر الذي يؤدي الى تجمع هذه الجزيئات وبتركيز عالي في الدم (Iwase *et al*., 1998)¡ فعند فشل الازالة الناتجة من قلة المستقبلات تعمل الانزيمات على أكسدة LDL محولة اياه الى LDL مؤكسدة خصوصاً عندما يكون مقترناً مع التراكيز العالية للـ TG كون اغلبية جزيئات LDL في هذه الحالة تكون صغيرة وكثيفة بذلك تكون اكثر استعداداً للأكسدة (Turk *et al*., 2002) ¡كما يؤدي ارتفاع مستوى سكر الكلوكوز بالدم الى ارتباط هذه الجزيئات مع المجاميع الامينية بعملية تدعى الكلايكوسلية (Glucosylation) (Belfiore and Lannello,2000) هذه الاشكال المحورة للـ LDL (Glycosylate, oxidized) تلعب دوراً مهماً في حدوث تصلب الشرايين مثل الشرايين القلبية والشرايين المخية وشرايين الساقين (Timmis, 1999).

في حين اظهرت نتائج الدراسة حصولÅنخفاض في مستوى تركيز LDL عند المعاملة بالمستخلص النباتي وهذا مالاحظه Joshi and Uniyal(٢٠٠٨) قد يعود هذا الانخفاض الى دور المستخلص في خفضÇلـ TC ورفع مستوى HDL-C في مصل الـã فضلاًعن دوره بوصفه مضاϚ للأكسدة اذ وجد ان التأثير المزدوج لانخفاض LDL-C والمواد الخافضة للشدة التأكسدية قد احدث تحسناً واضحاً في المرضى المصابين بارتفاع الكوليسترول وتصلب الشرايين، اذ ان علاج زيادة الدهون في السكري يتم من السيطرة على مستوى السكر ومن ثã

انخفاض LDL (Garber and Arlsson, 2001) كما ان زيادة نقل الكاليوميكرون كولسترول الى الانسجة الكبدية يؤدي الى ارتفاع الكوليسترول في الكبد ومن ثم زيادة تكون ºVLDL لذا قد يعمل المستخلص في التأثير في ايض الاحماض الدهنية مختزلاً بذلك تكون VLDL-C في الكبد ومقللاً بذلك تكون LDL في المجرى الدموي(Satheesh and Pari,2008) .

كما قد يكون للفلافونات الموجودة في نبات القطب دور في هذا الإنخفاض حيث تعمل على ازالة LDL-C من الدم من زيادة مستقبلاته في الكبد وارتباطه بـ Apoliporotein B (Joshi and Uniyal, 2008)

٤-٤-٥: التغير في مستوى تركيز VLDL-C في مصل الدم

اظهرت نتائج قياس مستوى تركيز VLDL في مصل دم الارانب المعاملة بالالوكسان إرتفاعاً معنوياً (P<0.05) جدول(٣-٢) قياساً بمجموعة السيطرة . جاءت هذه النتائج مطابقة لما وجده كل من (Niu and Evans, 2008) في دراستهما حول تأثيرالسكري في البروتينات الدهنية في الأرانÈ المصابة بالسكري تجريبياً، حيث لاحظا حدوث ارتفاع في مستوى تركيز VLDL-C ، قد يكون بسبب تثبيط انزيم Lipoprotein lipase تحت تأثيرالسكري وانخفاض معدل ايض VLDL-C ومن ثم ارتفاع مستواه في مصل الدم (Kovar *et al*., 2004)æ نتيجة نقصان عدد مستقبلات VLDL-C بفعل السكري مسبباً عدم دخوله للانسجة وبقاءه في المجرى الدموي (Iwasaki *et al*., 2005) ¡ كما ان نقصان الانسولين يحفز تكون APolipoprotein الخاصة بتكوين VLDL-C وهو APO- C-III معÅنخفاض تحلل الدهون مسبباً زيادة في VLDL (Chon *et al* .,1994).

الا ان معاملة الارانب بالمستخلص الكحولي لثمار القطب ادى الى حصول انخفاض معنوي في مستوى تركيز VLDL-C جدول(٣-٢) قياساً بمجموعة الارانب السليمة والمصابة. قد يؤثر المستخلص في فعالية الانزيمات المحللة للبروتينات الدهنية الغنية بالـ TG ومن ثم التسريع في هدم جزيئة VLDL في مصل الدم مقللاً من تركيزه في الدم¡ او من تأثيره في أفراز الانسولينæ السيطرة على مستوى الكلوكوز في الدم فيعمل على خفض VLDL-C عن طريق تأثير الانسولين في هدم البروتينات الداخلة في تركيب VLDL-C ، فضلاً عن ذلك أحتواء النبات على مكونات فعالة مثل الصابونينات والقلويدات والكلايكوسيدات من المكونات الخافضة لمستويات الدهون العالية وذلك من تأثيرها في ايض الاحماض الشحمية مختزلةً بذلك تكون VLDL في الكبد وفي المجرى الدموي (Vinuthan *et al*., 2007).

٤ - ٥: التغيرات الانزيمية

التغير في فعالية انزيم CPK, GPT, GOT في مصل الدم ومجانس الكبد

ان الاضطراب الهرموني واختلال عملية تمثيل الغذاء وارتفاع مستوى سكر الكلوكوز في الدم لدى مرضى داء السكر غالباً ماتكون مصحوبة بتغيرات في نشاط بعض الانزيمات وخاصة الـ Metabolic Enzymes (Stryer, 2000)º لذلك فإن قياس نشاط هذه الانزيمات في مصل الدم ذو فائدة سريرية قد تساعد على الكشف عن تأثر بعض الانسجة في حالة وجود ارتفاع في نشاط انزيم خاص بنسيج معينº لذلك فقد تمت دراسة أنزيمات الكبد مثل الانزيمات الناقلة لمجموعة الامين GPT, GOT فضلاً عن انزيم الكرياتين كاينيز CPK . اشارت نتاج الدراسة الحالية والمبينة في الجدول (٣-٣) الى حدوث ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى فعالية انزيمي GPT, GOT في مصل دم الحيوانات المعاملة بالالوكسان. وجاءت هذه النتيجة مطابقة للعديد من الدراسات التي اجريت على الحيوانات المختبرية التي استحدث فيها السكري بوساطة الالوكسان .

حيث وجد الباحث Ahmad وجماعته(2008) من نتائج فحوصات خاصة بالكبد Liver Biochemical test (LBT) ارتفاعاً في مستوى انزيمي GPT, GOT في الحيوانات المصابة بالسكري. في حين لم تكن هذه النتيجة مطابقة لما وجده (Eteng *et al*.,2008) من انعدام الفروقات المعنوية(p>0.05) في مستوى هذين الانزيمين قياساً بحيوانات السيطرة.في حين لاحظ (Kaleem *et al*.,2008) ان ارتفاع انزيم GPT الذي يعود سببه بالدرجة الاساس الى تحطم الخلايا الكبدية يصاحبه عادة ارتفاع انزيم GOT ، اذ بين (Sekar *et al*.,1990) ان انزيم GPT يوجد في الكبد بنسبة ثلاث مرات من نسبة وجوده في عضلة القلب والكلية ،كما بين ارتفاع انزيم GOT بارتفاع انزيم GPT دليل على التلف او التحطم الحاصل في الخلايا الكبدية يتبعه تحطم في الانسجة القلبية. وبينت الدراسات ان هنالك علاقة مابين عوامل خطر الاصابة بامراض القلب الوعائية وارتفاع مستوى فعالية انزيمات الكبد GGT, GPT, GOT في المرضى الذين يعانون من ارتفاع مستوى تركيز الدهون hyperlipidmic Patients (Bruckert *et al* .,2002).

لذا قد يعود السبب في ارتفاع فعالية الانزيمين الى اختلال الايض الحاصل بفعل استحداث السكري مؤدياً الى زيادة ايض الخلايا الكبدية ومن ثم زيادة انزيمي GPT,GOT؛ كما قد تعود الزيادة الحاصلة في فعالية هذين الانزيمين الى تضخم الخلايا الكبدية وتحفيز الشبكة الاندوبلازمية لانتاج كمية اكبر من الانزيم يتناسب مع حجم الخلية (Ene *et al*.,2006).

كما ان زيادة نسبة الدهون وبالذات الكوليسترول في الكبد مكوناً مايعرف بظاهرة تشحم الكبد وتجمع الاحماض الدهنية نتيجة لارتفاع نسبة سكر الكلوكوز في الدم يمكن ان يعزى اليها ارتفاع مستوى انزيمي GPT,GOT (Kim *et al*.,2006) هذا فضلاً عن دور الشدة التأكسدية وتكون الجذور الحرة وما ينجم عنها من تحطم وتنخر للخلايا الكبدية مسببة تسرب الانزيمات الى المجرى الدموي؛ كما تسبب هذه الجذور تشمع وتلف نسيج الكبد ومن ثم تفقد مستقبلات الانزيم الموجودة على الخلايا الظهارية المبطنة لقناة الصفراء وحول الوعاء المركزي مايتسبب في زيادة تحرر الانزيمات الى خارج الخلايا (Al- Wabel *et al*., 2008; Prakasam *et al*.,2004)

.

هذا وتعمل الشدة التأكسدية على تثبيط مضادات الاكسدة الطبيعة وخاصة الكلوتاثايون GSH الكبدي الذي بانخفاضه يرتفع كل من GPT, GOT (Jagadeesan and Kavitha,2006; Rana *et al*., 1996).

يعود سبب زيادة عمليات هدم البروتين المصاحبة لعملية Gluconeogenesis وتكوين اليوريا Urea Formation التي تظهر في حالة السكري الى ارتفاع مستوى الانزيمات الناقلة لمجموعة الامين في الجسم (Kaleem *et al*.,2008).

وادى ارتفاع سكر الكلوكوز بالدم نتيجة الحقن بمادة الالوكسان الى حصول ارتفاع معنوي (P<0.05)في مستوى فعالية انزيم الCPK في مصل الدم؛ وجاءت هذه النتيجة متوافقة مع نتائج الباحث (Pepato *et al* .,2004)ÅÐ لاحظ حصول ارتفاع في مستوى فعالية انزيم CPK في الجرذان المصابة بفرط السكري تجريبياً ، ربما يعود سبب ذلك الىÇäÅرتفاع سكر الكلوكوز يزيد من معدل تسرب الانزيم من الخلايا ؛وهذه الزيادة يرافقها انخفاض في معدل ازالة الانزيم من المجرى الدموي clearance . او قد يحدث إرتفاع مستوى CPK بسبب التغيرات الحاصلة في وظيفة العضلات في حالة الاصابة بالسكري ،إذ لاحظ (Gayathri and Kanabiran, 2008) حدوث إعتلال وتحطم الانسجة العضلية، مما يؤدي الى حصول تغيرات في العمليات الايضية ينتج منها تحررÇلـ CPK وإرتفاع مستواه. كما وجد (Lazrove *et al*.,1990) ظهور زيادة متذبذبة في مستوى الانزيم وبالأخص المتناظر الانزيمي CK-MB في المصابين بالمرض. مما سبق يتضح وجود علاقة نسبية بين أيض الكربوهيدرات ومستوى الانزيم.

وبينت نتائج الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى فعالية انزيم CPK,GOT,GPT في مجانس الكبد للمجموعة المعاملة بالالوكسان ، وربما يعود السبب الى زيادة معدل تسرب الانزيم من الخلايا الكبدية الى المجرى الدموي حيث يوجد هذا الانزيم في

عضيات داخل الخلية الكبدية وفي السايتوبلازم وبكميات كبيرة فعند موت واصابة الخلية الكبدية تحررهذه الانزيمات الى المجرى الدموي لذا تعد هذه الانزيمات مؤشراً حساساً لتلف الكبد، وانخفاض تركيزها في المجانس يعكس شدة التنخر الحاصل في الكبد (Prakasam *et al.*,2004).

كما اشارت نتائج التحليل الاحصائي للدراسة الحالية الى حصول انخفاض غير معنوي (P>0.05) في مستوى فعالية انزيم GPT,GOT في مصل الحيوانات السليمة و المجرعة بالمستخلص قياساً بمجموعة السيطرة في حين لوحظ حصول إنخفاض معنوي(P<0.05) في مصل المجموعة المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات القطب قياساً بالمجموعة المصابة بالسكري، كما لوحظ حصول انخفاض معنوي (P<0.05) مستوى فعالية انزيم CPK في مصل دم الحيوانات السليمة والمعاملة بالمستخلص والمصابة والمعاملة بالمستخلص قياساً بمجموعتي السيطرة والمصابة على التوالي. في حين تبين النتائج انعدام الفروق المعنوية في مستوى فعالية انزيم CPK,GPT,GOT في مجانس كبد الحيوانات السليمة والمعاملة بالمستخلص مع حصول ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى فعالية انزيم CPK, GPT, GOT في مجانس كبد الحيوانات المصابة والمعاملة بالمستخلص، وقد يعود سبب ذلك الى دور القطب في السيطرة على مستوى كلوكوز الدم ضمن المعدلات الطبيعية، إن الانسولين يعمل على خفض نسبة الكلوكوز بالدم ويحفز الكبد والخلايا العضلية على استيعاب المزيد من السكر الاحتياطي، ويقلل فرز السكر من الكبد الى الدم كما يعزز بناء الدهون وحرق الطاقة من الشحوم ومن ثم تقليل الضرر الناجم عن ارتفاع السكربالكبد (Amine *et al*., 2007) ومن ثم خفض معدلات الانزيمات بالدم خاصة GOT,GPT ، كما ان ثمار القطب تعمل على زيادة نشاط العضلات (Rogerson *et al.*,2007) التي تستهلك الفسفور من الكرياتين Creatine Phosphate لتحولها الى ATP ، وبذلك ينشط انزيم CPK ليقوم بفعالية نقل مجموعة الفوسفات فيقل بذلك تسرب الانزيم الى المجرى الدموي (Vander *et al.*,1998)

.

كما وقد يعود سبب هذه التغيرات في مستوى انزيمات الكبد الى احتواء القطب لمواد مضادة للأكسدة وخاصة الفلافونات Flavonoids اذ تعمل على تقليل الضرر الناجم عن الشدة التأكسدية عن طريق رفع مستوى GSH ومن ثم خفض انزيمي GPT,GOT (Jagadeesan and Kavitha, 2006) فضلاً عن دوره بوصفه مادة واقية من ظاهرة اكسدة الدهون Lipid Peroxidation المصاحبة للسكري وماينتج منها من تنخر وتلف للخلايا الكبدية (Majumdar *et al.*, 2008) ، فبأنخفض معدلات CPK, GPT, GOT في المصل وارتفاعها في مجانس

الكبد دليل على عودة الخلايا الكبدية الى وضعها الطبيعي عن طريق عمل المستخلص في تقليل الضرر الحاصل بفعل الالوكسان .

٤-٦: التغيرات الهرمونية

التغير في مستوى تركيز هرموني الـ T4,T3 في مصل الدم

اظهرت نتائج الدارسة الحالية انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في مستوى هرموني T4,T3 جدول(٣-٤) بعد الحقن بمادة الالوكسان وحدوث فرط السكري قياساً بمستوى تركيزهما في مجموعة السيطرة وجاء هذا متوافقاً مع (Baydas *et al*.,2002) الذي لاحظ انخفاض في تركيز هرموني الدرقية T4,T3 في الجرذان المصابة بالسكري تجريبياً بوساطة الالوكسان. في حين أجريت دراسات عديدة على المرضى المصابين بالسكري من النوع الاول والنوع الثاني اتضح من نتائجها حصول إنخفاض معنوي في مستوى هرمون T3 ولكن لم يلاحظ اي تغير معنوي في مستوى هرمون T4 (Islam *et al*., 2008; Schlienger *et al*.,2004; Seeling *et al*.,1984).

في حين وجد (Udiong *et al*., 2007) تغاير في مستوى T4,T3 في المرضى المصابين بالسكري حيث تبين ان ٢٦.٦% منهم يعانون انخفاضاً في هرمونات الدرقية hypothyroidism(١٦.٨% منهم اناث والباقي ذكور) و ١٩.٨% من المرضى المصابين بالسكري حصل لديهم ارتفاع في مستوى هرموني hyperthyroidism T4,T3(١١% منهم ذكور و ٨% اناث).

يعزى سبب هذا الانخفاض في هرمونات الدرقية عند الاصابة بفرط السكري وانخفاض هرمون الانسولين الى اسباب عدة؛ فقد بين (Saunders, 1988) ان مستوى هرموني T4,T3 بالدم يتأثر طردياً باستهلاك الكلوكوز ومعدل ازالته؛ وعكسياً مع تراكيز الاجسام الكيتونية في بلازما الدم، وان التغير في هرمونات الدرقية يعطي مؤشراً عن مدى قابلية افراز البنكرياس للانسولين.

كما قد يكون هبوط معدلات T4,T3 في مصل الدم بسبب الشدة التاكسدية ان الخلايا الظهارية الدرقية تنتج H_2O_2 بكميات معتدلة في مسلك pathway التصنيع الحيوي لهرمونات الدرقية والذي يعتمد اساساً على عليه إذ يعمل واهباً لانزيم Thyroperoxidase(TPO) ويعد الاخير كعامل مهم في عملية اكسدة ايون الايوأيد. وبسبب السمية العالية للـ H_2O_2 يجب ان يبقى بمستوى كافي لأتمام عملية صنع هرمونات الدرقية ويتم ذلك من احتواء خلايا الدرقية على انزيمات تعمل بوصفها مضادات للأكسدة مثل GPX Superoxide , Catalase

dismutase, ولكن عند الاصابة بالامراض التي ينتج منها ارتفاع في الشدة التأكسدية مثل السكري ماينتج منها من زيادة في الجذور الحرة التي تقع خارج سيطرة الانزيمات المضادة للأكسدة مسبباً توقف عملية اكسدة آيون الايوديد عن طريق منع تكوين thyroperoxidase ومن ثم تعطيل عملية تضيع هرمونات الدرقية ومن ثم انخفاض مستوى هذه الهرمونات (Poncin *et al*.,2007) . وهذا ماأكده (Nadolnik *et al*.,2007) في دراسته عن تأثير H_2O_2 المستحدث بفعل الشدة التاكسدية في فاعلية ايض اليود الذي يعد مفتاحاً لمراحل تصنيع هرمونات الدرقية في خلايا الدرقية مزروعة في وسط عضوي وبعد ٦٠ دقيقة من زراعة الخلايا في وسط حاوٍ على H_2O_2 بتراكيز mM10.1 لاحظ ان عملية قنص اليود وفعالية TPO ثبطت بالكامل والذي قد يعود سببه الى ان Throglubulin لايحفز انزيمياً عملية إدخال اليود الى التايروسين Iodination of Tyrosine تحت تأثير H_2O_2 الناتج من الشدة التأكسدية.

كما ان الشدة التأكسدية تؤدي الى هبوط معدلات هرمونات الدرقية من اختزال -5 monodeiodination للايودثايرونين iodothyronin الذي يعد هرموناً سابقاً Prohormone لهرمون T4 فبأختزاله يؤدي الى هبوط T4 وبشكل غير مباشر يؤدي الى هبوط T3 وذلك لان هرمون T3 يصنع كذلك من تحول T4 عن طريق انزيمات بازالة ذره يود واحدة (Singh *et al*.,2006).

كما يعزى انخفاض مستوى هرمون T4, T3 الى ارتفاع مثبطات ارتباط هرمون الدرقية بمستلماته Thyroid hormone binding inhibitor(THBI) أو قد يكون بسبب الاختلال الوظيفي لخلايا تحت المهاد ومن ثم حدوث اختلال في وظيفة الدرقية في المرضى المصابين بالسكري (Suzuki *et al*., 1994).

كما يؤدي إنخفاض مستوى الانسولين في مصل الدم الى حصول إنخفاض T4 و T3 في الانسجة ايضاً نتيجة لانخفاضه في مصل الدم يعزى الى ضعف تجهيز الطاقة والاختلال الايضي الخلوي الناجم عن فرط السكري(Schroder and Vander, 1992).

في حين اظهرت نتائج التحليل الاحصائي للدراسة الحالية ان معاملة الارانب السليمة والمصابة بالمستخلص الكحولي لثمار القطب ادى الى حدوث ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في مستوى هرموني T4,T3 (جدول ٣-٤) قياساً بالسيطرة والمجموعة المصابة وغير المعاملة بالمستخلص على التوالي وقد يعزى ارتفاع هرمونات الدرقية T4, T3 في الحيوانات السليمة ربما الى قابلية المستخلص الكحولي لثمار القطب في تنظيم افراز الغدة الدرقية لهرموناتها حيث اشار (Gauthaman *et al*., 2003) الى قابلية مستخلص القطب في تنظيم وموازنة افراز هرمون Testosterone، ربما يقوم بالعمل نفسه مع الغدة الدرقية عن طريق ارتباط صابونينات

المستخلص جزئياً مع مستقبلاتÇلـ T4æT3 محفزاً خلايا تحت المهاد Hypothalamus عن طريق نظام التغذية الاسترجاعية السالبة Negative – feed back system حيث يفسر حدوث الانخفاض في هرمونات الدرقية بمستوى اقل من المستوى الطبيعي مما يؤدي الى انتاج T4,T3 عن طريق افراز الهرمون المحرر للهرمون المحرر للغدة الدرقية Thyroid Releasing Hormone(TRH) والذي يحفز بدوره الهرمون المحفز للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH) ومن ثم افراز كل من T4,T3.

ربما يعود السبب في الزيادة الحاصلة في معدل مستوى هرمونات الدرقية T4,T3 في الحيوانات المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص النباتي قياساً بالمجموعة المصابة الى دور النبات التخفيضي في مستوى الكلوكوز في الدم وتحفيز خلايا بيتا البنكرياسية على افراز الانسولين ؛ حيث بين (Islam *et al*., 2008) ان علاج المرضى المصابين بالسكري من النوع الاول والثاني وارتفاع الانسولين بالدم ادى الى ارتفاع في هرمونات الدرقية T4,T3 قياساً مع مستواه قبل المعاملة.

او عن طريق مكونات النبات الفعالة اذ يعمل الـ Saponine على تحفيز افراز الدلآقية عن طريق تثبيط lipid peroxidase (Ishii and Tanizawa, 2006) كما تعمل الفلافونات بوصفها مضادات للأكسدة ومن ثم تقليل الشدة التاكسدية من انتاج GSH مختزلاً الجذور الحرة ومايننتج عن زيادتها في الدرقية وبـÐلك موفراً اليود الكافي لعمل الدرقية. (Upadhya *et al*.,2004).

٤ - ٧: Çلدراسة النسجية

لوحظ من نتائج الفحص النسجي للكبد باستخدام المجهر الضوئي ، ان ارتفاع مستوى الكلوكوز بالدم نتيجة الحقن بالالوكسان يؤدي الى حصول توسع بسيط في الجيبانيات ربما يعود سببه الى ضعف التدفق الوريدي على مستوى الوريد الكبدي hepatic vein او الوريد الاجوف الاسفل inferior Vena cava ؛كما وقد يعود سبب التوسع في الجيبانيات الى ارتفاع ضغط الوريد البوابي الكبã í Hepatic Portal vein. (Kakar *et al* .,2007).

وكذلك لوحظ تنخر للخلايا الكبدية وهذا يتفق مع ماتوصلت اليه الباحثة Al-Rawi عام ٢٠٠٧ منäÇ الجرذان المصابة بالسكري تعاني من حدوث تنخر في الخلايا الكبدية بسب ضعف التجهيز الدموي للكبد نتيجة للانسداد شرياني arterial thrombosis occlusion æÇ حصول تخثر في الشريان الكبدي hepatic artery ، والذي يؤدي نقص في الاوكسجين

hypoxia وهذا النقص يسبب تحرر انزيمات الجسيمات الحالة lysosomal enzymes ومواد افرازية اخرى Secretary Product الى الدم وهذا يفسر حدوث تنخر وتلف للخلايا الكبدية (Macsween and Whaley ,1992) .

فضلاً عن ظهور عدة مناطق التهابية Inflammation ومناطق استسقاء مائي وسببه حدوث تلف damage لخلايا الكبد يحدث نتيجة لاسباب مناعية Immunologic او نتيجة للتأثير السمي للالوكسان فالشدة التاكسدية الناتجة من تجمع الجذور الحرة تسبب تحطم الخلايا الكبدية فضلاً عن اكسدة الدهون lipid peroxidation لغشاء الخلية او اغشية المايتوكوندريا مسبباً ظهور الاستجابة الالتهابية والمناعية (Majumdar *et al*., 2008).

هذا فضلاً عن ظهور تفجي سايتوبلازمي دهني داخل الخلايا الكبدية هذا التجمع للمواد الدهنية وتجمع الكوليسترول يعكس فعالية انزيم lipase نتيجة لانخفاض هرمون الانسولين ، لذا نلاحظ صفاء ونقاء السايتوبلازم ووضوح غشاء الخلية.(محي الدين وجماعة،١٩٩٠)

كما تم ملاحظة احتقان دموي في بعض المناطق سببه يعود الى ضعف التصريف الدموي نتيجة لانسداد وريدي كبدي ، مسبباً توقف او تعطيل للانسياب الدموي خلال الخلايا البرنكيمية الكبدية وهذا مالاحظه (Mir, 2008; Al- Rawi,2007) من حدوث احتقان دموي عند الاصابة بالسكري .

كما بينت نتائج البحث الحالي ظهور انقسام في الخلايا البرنكيمية بشكل واضح في هذه المجموعة من خلال ملاحظة عدد من الخلايا البرنكيمية ثنائية النواة ، يمكن ان يعزى هذا الانقسام في الخلايا الكبدية أستجابة تكيفية مهمة عنداصابة الكبد بامراض حادة او مزمنة وعند التهاب الخلايا الكبدية او تحطمها ليظهر الانقسام الخلوي لتستبدل هذه الخلايا بخلايا جديدة ومن ثم المحافظة وبالقدر الكافي على اداء الكبد لوظيفته (Ramaiah *et al*., 2004).

كما ادى ارتفاع مستوى الكلوكوز في الدم الى ظهور تجمع في الحبيبات الكلايكوجينية داخل الخلايا الكبدية ، وذلك لان عملية glyconegenesis تزداد عندالاصابة بالسكري في حين تنخفض عملية استهلاك الكلوكوز من قبل انسجة الجسم هذا فضلاً عن ان hexokinase الانزيم المسؤول عن فسفرة الكلوكوز Phoaphorylate glucose لايتأثر بانخفاض كل من الانسولين و glucokinase عند الاصابة بالسكري ، لذا يستمر الكبد بتحويل الكلوكوز الى الكلايكوجين(West and Chatila ؛ ١٩٩٦).

واوضحت الدراسة الحالية حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في معدل اقطار الخلايا البرنكيمية للكبد في النماذج المحقونة بالالوكسان ، وبسبب هذه الزيادة تعود الى تضخم خلايا الكبد بسبب تجميع الكلايكوجين عند ارتفاع سكر الكلوكوز بالدم مع نقصان الانسولين ليدخل

الى داخل الخلايا الكبدية ليتحول الى الكلايكوجين مع انخفاض تحلل الكلايكوجين بسبب اختلال في معدل الايض عند الاصابة بفرط السكري(Tomihira *et al*.,2004) .

في حين اظهرت الدراسة النسجية لكبد مجموعة الارانب المصابة بالسكر أ والمعاملة بالمستخلص الكحولي الى حصول توسع قليل في جيبانيات الكبد مع بقايا تنخر قليل . كما لوحظ زيادة هجرة الخلايا اللمفاوية بين الخلايا البرنكيمية مما يشير الى دور المستخلص في تنظيم نسيج الكبد(Amin, *et al*., 2007).

كما لوحظ عدد كبير من الخلايا المنقسمة ربما سبب ذلك يعود الى دور المستخلص في تحفيز خلايا بيتا على افراز الانسولين حيث لاحظ (Younger *et al*. ؛١٩٩٦) زيادة في معدل انقسام الخلايا الكبدية في الجرذان المصابة بالسكري بوساطة الالوكسان والمعالجة بالانسولين اذ بين ان الانسولين يحفز بناء RNA ؛ glycogen والبروتين ،واخيراً الـ DNA والذي يزداد بمعدل ٧٠% او اكثر بعد اليوم الثالث من العلاج ؛واعزى ذلك الى قدرة الانسولين في زيادة التعبير الجيني لهذه العمليات.

كما اوضحت الدراسة حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل اقطار الخلايا البرنكيمية لكبد مجموعة المصابة بالسكري والمعاملة بالمستخلص قياساً بمعدل قطر الخلايا في المجموعة المصابة بالسكري . وسبب هذا الانخفاض قد يعود الى ارتفاع هرمون الانسولين وزيادة نسبة تحلل الكلايكوجين هذا فضلاً عن ارتفاع انزيم Lipase وزيادة نسبة تحلل الدهون المخزونة داخل الخلايا الكبدية (Mir, 2008).

كما لوحظ من معاملة الارانب السليمة بالمستخلص النباتي شكل الخلايا الكبدية قريب للشكل الطبيعي كما لوحظ ارتفاع غير معنوي ($P>0.05$) في اقطار الخلايا البرنكيمية في نماذج هذه المجموعة قياساً بمعدل اقطار الخلايا المجموعة السليمة ؛وهذا يدل على ان المستخلص لم يسبب اي تلف في خلايا الكبدhepatoprotective (Amine *et al*.,2007; Li *et al*.,1998).

الاستنتاجات:

من خلال النتائج التي اظهرتها هذه الدراسة نستنتج ما يأتي:

١- احتواء ثمار نبات القطب *T.terrestris* L. على قلويدات ¡وصابونينات ¡ومواد فينولية ¡وفلافونات ¡وتانينات ¡وزيوت طيارة ¡وتربينات ¡وستيرويدات ¡æراتنجات ¡وكلايكوسيدات .

٢-Åن المستخلص الكحولي لثمار القطب بجرعة ٢ غم/كغم له تأثيÊÇر ايجابية في تخفيض نسبة السكر بالدم في الأرانب المصابة بالسكري.

٣-Åن أرتفاع السكر يؤدي الى حدوث إختلال في مستوى الدهون الذي يعد عامل خطورة للأصابة بأمراض القلب التاجية.

٤- كما إن للمستخلص تأثير ايجابي في تقليل الفعالية المصلية لانزيمات الكبد æGOT CPK æGPT التي يزداد تأثيرها بالسكري ومن ثم تؤدي الى حدوث خلل في وظائف الكبد.

٥- هنالك علاقة طردية ما بين تركيز السكر ومستوى الدهونÐÅ لوحظ ان إنخفاض تركيز السكر نتيجة المعاملة بالمستخلص الى حدوث تأثيرات ايجابية في الدهون وهرمونات الدرقية .

٦- ظهر تأثير السكري المستحدث بالألوكسان واضحاً في التركيب النسجي للخلايا الكبدية.

التوصيات:

من خلال هذه الدراسة يمكن التوصية بما يأتي:

١. العمل على فصل المركبات الفعالة لهذا المستخلص النباتي ودراسة تأثيرها في مستوى كلوكوز الدم.

٢. دراسة تاثير المستخلص في انسجة البنكرياس لتحديد امكانية تجدد خلايا بيتا البنكرياسية ومساهمتها في الافراز وتخفيض مستوى كلوكوز الدم ومن ثم فهم ميكانيكية عمل هذا المستخلص.

٣. يوصي البحث بدراسة فعالية المستخلص المائي والاستوني لهذا النبات على عدد من الجوانب الكيميائية الحيوية في الحيوانات المصابة بداء السكر التجريبي.

٤. تقدير الشدة التأكسدية بقياس Malondialdehyde MDA في كريات الدم الحمر وبلازما الدم ¡ومن ناحية اخرى تثمين مضادات التأكسد عن طريق قياس Uric acid æGlutathione GSH æAlbumin .

٥. دراسة تأثير المستخلص فيÇلانسان المصاب بالسكري النوع الاول(Type I) فضلاً عن النوع الثاني(Type II) (متطوعين) و موازنة تأثير المستخلص مع الادوية المعالجة للسكري.

البالاني ، ماجد رشيد (2003).تأثير المستخلصات النباتية الخام وقلويد الفازيسين (Vasicine) لنبات حلق السبع الشجيري.*Adhatoda vasica L.* في بعض الجراثيم المرضية . رسالة ماجستير -كلية العلوم- جامعة بغداد .

الزهيري، انعام فؤاد حسين(٢٠٠5)، دراسة بعض الجوانب البايولوجية والكيمائية لنباتي القطب *Tribulus terrestrs* L. وحشيشة الافعى *Gallum aparine*_L. æ تأثير مستخلصاتها في نمو بعض مسببات اخماج المجاري البولية . رسالة ماجستير -كلية العلوم- الجامعة المستنصرية.

الساهوكي، مدحت و وهيب ،كريمة محمد (١٩٩٠).تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب.مطبعة دار الحكمة للطباعة والنشر ، الموصل، ٤٨٨صفحة.

شامي ، سامي اغا (1982) . دراسة لبعض الصفات الوراثية والسمية لأزهار القيصوم . رسالة ماجستير - كلية الطب البيطري – جامعة بغداد .

الشيخلي، فؤاد فاضل وشبر، ضياء احمد(١٩٨٩). داء السكر انتهاء الاسطورة . سلسلة الصحة للجميع، مطبعة العمال المركزية. ٨-٣١.

عقيل ، عبد الرحمن ؛ محمد طارق؛ جابر سالم موسى؛ محمد عبد العزيز اليحيى؛ منصور سليمان السعيد.(١٩٨٩). النباتات السعودية المستعملة في الطب الشعبي . ادارة البحث العلمي. مرتبة الملك عبد العزيز للعلوم والتقنية – الرياض.

العقيلي، صالح أرشيد وسامر، محمد الشايب (١٩٩٨). التحليل الإحصائي باستخدام البرنامج .SPSS دار الشروق للنشر والإعلان، عمان- الأردن ٤٢٠.

العلوجي، صباح ناصر(٢٠٠٣)علم المصطلحات الطبية.دار الفكر للطباعة و النشر.الطبعة الأولى، الأردن.

العلوجي، صباح ناصر(٢٠٠٢)علم وظائف الأعضاء.الطبعة الثالثة.دار الفكر للطباعة و النشر،الأردن.

محي الدين ، خير الدين ، يوسف ، وليد حميد ، توحلة ، سعد حسين(1990).فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثديات والطيور . دار الحكمة للطباعة والنشر ، الموصل، ص 171-175 .

çلمختار،كواكب عبد القادر والعلاف،سهيلة محمود والعطار،عدنان عبد الأمير(١٩٨٢) التحضيرات المجهرية.وزارة التعليم العالي و البحث العلمي.ص١٧-٢١.

المنظمة العربية للتنمية الزراعية (1988) . النباتات الطبية والعطرية والسامة في الوطن العربي . الخرطوم ٦٦- ٦٧.

المصادر الاجنبية

Abdul- wahed, M.K. (2002) Investigation of the steroidal saponins of Tribulus Spp. Widely grown in Iraq. M. Sc. Thesis, college of Pharmacy , Baghdad University .

Abourizk,N.N.;Dunn, J.C. (1991) Types of diabetes according to National Diabetes Data Group Classification,Diabetes Care. 14(7): 612-3.

Abu-samak, M.; Khataibeh, M. and Crevoi,A. (2006) Effects of melanocyte-stimulating hormone on serum levels of thyroid hormones in short-term alloxan–induced diabetic rats. Pakistan J. Biol. Sci .9(8) :1591-1594.

Acarasoy, H. B.; Erenmemisolgu, A.; Tekol, Y.; Kurucu, S. and Kartal , M. (1988) Effect of *Tribulus terrestris* L. Saponin mixture of some smooth muscle preparations : a Preliminary study Bull.Chim . Farm. B7(11): 473-5.

Adaikan, P.; Gauthaman, K. and Prasad, R.(2000) Proerectile Parmacological effect of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. Ann. Acad. Mag. Sing apore. 29:22-26.

Adimoelja, A. and Ganeshen, A. (1997) Protodioscin from herbal Plant *Tribulus terrestris* L. improves the male sexual function, Probably Via DHEA. Int. J. Impot. Res.: 223- 226.

Agawal, D.K.; Jeloka, T.; Sharma, A.P. and Sharma, R.K. (2002). Steroid induced diabetes.Mellitus Presenting as diabetic ketoacidosis. Mdian J.Nephorl. 12:12-6

Ahmad, M.; Zaman, E.; Sharif, T.and Zabta, M.(2008) Antidiabetic and Hypolipidemic effects of Aqueous methanolic extract of *Acaia Nilotica* Pods in alloxan induced Diabetic rabbits. Sc. and .J.Lab- Anim. Sci.35(1): 29-34.

Al- Rawi, M.M .(2007) Effect of Trifoliumsp. Flowers extracts on the Status of Liver Histology of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. Saudi J. Biol. Sci. 14 (1): 21-28.

AL- Salmani, M.H. (2007) Study of metabolic effect of some drugs and medicinal Plants of Patients with diabetes mellitus . M. Sc thesis , college of Medicine , Al- Nahrain University .

AL- Wabel, N.A; Mousa, H.M.; Omer, O.H. and Abdel- Salam, A.M. (2008) Biological evaluation of aqueous herbal extracts and stirred yoghurt fillrate mixture against alloxan- induced oxidative stress and diabetes in rats. Int. J. Pharmacol. 98: 1-5.

Al-Abid,M.R.(1985) Zurr Zusamme mesturungder abschla B membrane in *Phoenix datylifera* :warzbury uni.

Al-Adsoni, A.; Memon, A. and Suresh, A. (2004) pattern and determinant of dyslipidaemia in type II diabetes mellitus Patients in Kuwait. Acta. Diabet : 129-135.

Al-Bayati, F. A. and Al- Mola, H.F. (2008) Antibactrial and antifungal activites of different Part of *Tribulus terestris* L. growing in Iraq. J. Zhejiang Univ. Sci. B. 9(2): 154-159.

AL-Kufaishi, H.S. (1970) Neurosecretory intertedial gastropod mollusks Littorina littorea (L.).M.Sc. Thesis University of Sheffield.

American Diabetes Association . (2008) Diagnosis and classification of Diabetes mellitus . Diabetes care : S55-S60.

American Diabetes Association .(2003) Physical activity / Exercise and diabetes mellitys. Diabetes care. 26: 573- 577.

Amin, A.; Lotfy, M. and Adeghate, E.(2007) The protective effect of *Tribulus terrestrs* in diabetes. Ann. N. Y . Acad. Sc. 1084:391-401.

Anderson¡ R.A.(1998).Chromium,Glucose Intolerance and Diabetes .J. American college of Nutrition. 17(6) : 548 – 555.

Anessiny, C. and Perez, C. (1993). Screening of Plants used in argentine folk medicine for antimicrobial activity. J. Ethno Pharmacol. 39(2): 199- 128.

Annad , R.; Patnaik, G.K.; Kulshrshtha , D.K. and Dhawan, B.N. (1994) Activity of certain fraction of *Tribulus terrestris* fruits against experimentally induced urolithiasis in rats . Indian. J. EXP. Biol. 32(8): 548-52.

Antonio, J.; Uelmen, J.; Rodriguez, R. and Earnest, C. (2000) the effects of *Tributus terrestrs* on body composition and exercise performance in resistance trained male. Int. J. sport. Nutr. Exerc. Metab. 10(2): 208- 15.

Apte, U.M.; Mcre, R.and Ramaiah, S.K.(2004). Hepatocyte proliferation is the possible mechanism for transient decress discase. Toxicol. Pathol.32(5): 567-76.

Assmann, G. and Gotto, A.M. (2004) Relation of HDL. Cholesterol and Protective factor in atherosclerosis. Circulation. 15: 8-14.

Assmann, G. and Schulte, H. (1992) Relation of High density Lipoprotein cholesterol and Triglycerides to incidence of atherosclerosis coronary heart disease (The PROC AM Experience) . Amer.J. cardial. 70: 733-7.

Atkinson, M .A . and Eisenbarth, G.S. (2001) Type 1 diabetes: new prespectives on disease pathogenesis and treatment. Lancet. 358: 221-229.

Avogaro,A.;Kreutzenberg,V.S.;Negut,C;Tiengo,A.and Scognamigtio, R.(2004) Diabetic cardiomyopathy: a metabotic Perspective. Am.J. Cardiol. 93: BA-16A.

Awadh,N.A.;Julich,W.D.and Kusnick, G. (2001) Screening of Yemeni medicinal Plants for antibacterial and Cytotoxic activites. J. Ethnopharmacol. 74: 173- 9.

Awwad , S.D.; Al- Mallah, N.M.; Al- Sharok, M. and Al- Jamel,K. (1988) Synergistic effect some oils of weed seeds on synthesis Pyrethoids and organ orphorus insecticides.Weed Abstracts. 2070: 37-46.

Badyes,B.;Karagoz, S. and Meral, I.(2002) Effect of oral zinc and magnesium supplementation on Serum thyroid hormone and lipid levels in experimental induced diabetic rats. Biological Trace Element Research. 88(3): 247- 253.

Baily , C. (1974). The treatment of diabetes 8th ed , Edited by Root, HF., white E, Marble and Fibiger. Phildelphia. PP: 178,180.

Baluch,A.R.and Oommen,SP.(2007) Malignant by perthermia associated with diabetic hyperosmoar hyperglycemic non ketotic state in a young man. J. clin. Anesth. 19: 470- 472.

Bancroft, J. and Stevens, A. (1982) Theory and practice of histological technique. 2nd ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh and London.

Barto, L.; Kov, J.N.; Such, S.V., and Stanadov, V. 2003. Monitroing of antioxidation effect of mornine in alloxan- induced diabetes mellitus in laboratory rat. ACTA VET.Brno. 72: 191- 200.

Basu,R. ; Breda, E. ; Oberg , A. ; Powell, C . ; Man, P. ; Basu , A.;Vittone, J.;klee,G.;Arora,P.;Jensen,M .; Toffolo, G.;Cobelli, C.and Rizza,A. (2003) Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: contribution of alterations in insulin secretion, action and clearance. Diab. 52 : 1738-1748.

Belfiore,F.and Lannello, S. (2000) New concepts in diabetes and its treatment . Karager, A.G. Reinhardt Druck,Switzerland.

Bell,D.S.(2004) Practical considerations and guidelines for dosing sulfonlures as monotherapy or combination therapy. Clin. Ther. 26(11): 1714-27.

Bell,R.H.and Hye, R.J. (1983) Animal models of diabetes mellitus physiology and pathology. J. Surg.l Res. 35: 433-451.

Bento, J.L.; Palmer, N.D., Zhong, M.; Roh, B.; Lewis, J.P.; Wing , M.R.;Pandya,H.;Freedman,B.I.;Langfeld,C.D., Rich. SS.; Bowden, D.W.and Mychalckj,J.C. (2008) Heterogenebity in gene associated with type 2 diabetes on human chromosome 20913.1. Geromics. 92(4): 226-34.

Berg, J.M.; Tymoczko, J.L. and stryerl. (2002) Biochemistry.W.H. Freeman and company. New York. PP: 459, 727.

Bishop,M.;Duben-Engelkirk,J.and Fody,E.(2000) Clinical chemistry 4th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. PP. 220-221.

Bolli,G.B.; Tsalikan, E.T.; Haymond, M.W.; Crer, P.E. and Gerish, J.E.(1984) Defective glucose counter. Regulation after subcutaneous insulin in non insulin dependent diabetes mellitus Paradoxiced suppression of glucose utilization and lack of compensatory increase in glucose, Production, roles of insulin resistance, abnormal neuroendocrine responses and islet Paracrine interaction. J.Clin. Invest. 73(6): 1532- 1541.

Bonfanti,R.;Colombo, C.; Nocerino,V.; Massa,O.; Lampasona,V.; Iafusco,D.; Viscardi, M.; Chiumello, G.; Mesch, F. and Barbetti, F. (2008) Insulin gene mutations as cause of Diabetes in chelidren negative for five type 1 autoantibodies . Diabetes care. Pub ahead of Print.

Bourke,C.A.; Stevens,G.R. and Carrigan,M.J.(1992) Locomotor effects in Sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris*. Aust . vet. J. 69(7): 163-5.

Bremner,J.;Sengpracha,w.;Southwell,I.;Bouke,C.;Sketton,B.and while,A.(2005) The alkaloid of *Tribulus terrestris*: Arevesed structure Alkalaid Tribulusterine. Actahort (ISHS) 677: 17- 11.

Bruce,A.(2003) Regression of Micro albumin uria in Type 2 Diabetes.New England J. of Mesicine . 348: 2285- 2293.

Bruckert,E.;Giral,P.Ratziu,V.;Poynard,T.;Chapman,M.J.;Opolon,P. and Turpin,G.(2002)A constellation of cardio vascular risk factors is associated with hepatic enzyme elevation in hyperlipidemic Patients. Metab. 51(8): 1071-6.

Bury,J.E.;Stroup,J.S.;Stephens,J.R.andBaker,D.L.(2007) Achieving American diabetes association goals in HIV- seropositive Patients with diabetes mellitus . Proc. Bayl. Univ. Med.Cent. 20:118-123.

Cara,L.,Dobbis,C.;Borel,P.;Armand,M.;SenftM.;Pottugal,H.;Pauli, A.M.;Bernard, P.M. and Lairon,D.(1992) Effect of oat bran, rice bran, wheat fiber and wheat germ on Postpran dial lipidemia in health adult. Am. J. Clin. Nutr. 55: 81- 88.

Caramori,M.L.;Kim,Y.;Hung,C.;Fish,A.J.;Rich,S.S;Miller,M.E.;Russell ,G.and Mauer,M. (2002) Cellular basis of diabetic nephropathy in Patient with long standing Type I diabetes. Diab. 51: 506- 513.

Champ,C.,Pand Harvey,A.R.(1994) <u>Lippincott's Unstated reviews. Biochemistry</u>. 2nd ed. Lippincott Williams and wilkans.

Chan,S.and Roet,J.(2003) Thyroid hormones in Fetal central nervous System. Cam Bridge J. 14: 177- 208.

Chauhan,N.S.and Dixit,V.K.(2007) Antihyperglycemic activity of the ethanolic extract of *Curculigo orchiides* Gaertn. Phatmacognosy Magazine, 3:237- 240.

Cho,Y.S.;Go,M.J;Han,H.R.;Cha,S.H.and OH,B.(2008) Association of lipoprotein lipase(LPL) Single nucleotide Polymorphisms with type 2. Diabetes mellitus. Experiment. Molecul. Medic .40(5): 523- 532.

Choate,C.J.(1998) Diabetes mellitus. Part one. Modern medicine and traditional Chinese medicine .J. Chin. Med. 3:237- 240.

Chon,J.S.;Patterson,B.w.;Uffelmar,K.D;Davignon,J.and sterson, B.w. (1994) Rate of Production of Plasma and very Low density lipoprotein (VLDL) aPoprotein C- III is strongly related to the concentration and Level of Production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weight and Levels of insulin sensitivity. Clinic. Endocrinol. metabol. 89(8): 3949- 3955.

Chopra,R.N.;Nayar,S.L.and Chopra,I.C.(1986) Glossary of Indian medicinal Plant (including the Supplement). Council of Scientific and Industrial resarech.New Delhi.

Chu,S.;Qu,q.;Pang,X.;Sun,B.and Hung,X.(2003) Effect of Saponin from *Tribulus terrestris* on hyperlipidemia. Zhong. Yao. Cai 26(5) :34-14.

Colpo,A.(2005) LDL. Cholesterol : Bad cholesterol or Bad Science. J.American Physicians and surgeons. 10: 83- 39.

Cook,D.L.;Mills,L.M.and Green,D.M.(1953)The mechanism of alloxan Protection experimental atherosclerosis. Derision of Biological research .199- 123.

Coppo,N.B;Coppo,J.A.;Barboza,N.N.and prado, w.s. (2005) Serum enzyamatic activities in captive nor The astern-Argentina caymen(Crocodylia: Crocodyliclac). Rer. Vet. 16: 16-20.

Countinho,E.R.;Macedo,G.M.;Campos,F.S.and Bancleria, F.A. (2008) Changes in HDL- Cholesterol and in the inflammatory marks of Atherosclerosis after oral fat load in type 2 diabetic patients and normal individuals . Metabolic Syndrome and related disorders. 6: 153-157.

Courtin,F.;Zrour,H.;Lamir, A.; Li, w.w.; Mercier, G.; Schumacher, M.;Goascogne,CL.And Pierre,M.(2005)Thyroid hormone deiondinases in the central and Peripheral nerves system. Thyroid 15(8):931- 42.

Craig,B.W.(2006) Analysis of triglycerides And related compounds in food using lipid chromatography Mass spectrometry techniques. Elseriver B.V.6: 654- 664.

Daoud,HS.(1985) Flora of Kuwait. Vol(1) by KPI London, Baston and Melbourne. PP: 55- 56.

Deedwania,P.C.and Fonseca,V.A.(2005) Diabetes, prediabetes and cardiovascular risk: shifting the paradigm. Amer. J. Med. 118 : 939 -947.

Deepak,M.; Dipankar, G.; Prashanth, D.; Asha,M. K.;Amit,A.; Sind venkaraman,B.V.(2002)Tribulosin and beta Sitosterol D. glucosid, the anthelimintic Principles of *Tribulus terrestris*. Phytomed. 9(8): 753-6.

Defronzo,R.A(2004) Pathogenesis of type II diabetes mellitus. Med. Clin. North. Amer.88: 787-835.

Devlin,T.M.(1986) Textbook of biochemistry with clinical correlations. 2nd. ed . John Wiley and Sons. USA. PP:552-553.

Dewitt,D.E.and Hirsch,I.B.(2003) Out Patient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. J. A.MA. 289: 2254- 2264.

Dey,L.;Attele,A.and Yuan,C.(2002) Alternative therapies for type 2 diabetes. Altern. Med. Rev.7:45-58

Diabetes Care.(1997)The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: diagnosis and treatment. 3rd ed. 20:1183-97.

Dincher,D.;Janda,B.;Evstalieva,L.;Olesszek,W.;Aslan,MR.and Kstova, I.(2008)Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from geographical regions. Phytochem. 69(1): 176- 186.

Dobesh,PP.(2006)Managing hypertension in Patient with type 2 diabetes mellitus. Am. J. Health–Syst. Pharm. 63(12): 1140- 1149.

Doherty, G.M. and Way,L.W.(2005)Current Surgical diagnosis and treatment, 20 th ed. Edited by Clark,O.H.;McGraw- Hill Professional – United stat. Honkong.pp: 284, 276, 277.

Donald,V.and Judithg,V.(1995) Biochemistry. 2nd ed. Johan , wiley and sons, INC, New York, Chichester. PP:791.

Dornhorst,A.(2002)Insulin atrophic magnitude analogues.ANCET 258: 1709- 1716.

Dubey,G.P.;Dixit,S.P.and Alok,S.(1994) Alloxan induced diabetes in rabbits and effect of herbal formulation D- 400. Ind. J. Pharmacol. 26(3): 225- 226.

Duncan,D.B.(1955) Multiple range and multiple F. test. Biometrics. 11: 1-42.

Eacker,S.M.(2008)Hormonal regulation of testicular steroid and Cholesterol homeostasis. Mol. Endcrinol. 22(3): 623- 635.

Ekoe-, J.M.; Zimmet, P. and Williams, D. R.(2001) The epidemiology of diabetes mellitus: An international perspective.Wiley.New York, PP: 83.

Ellis,GGP.and West,G.B.(1992) Progress in medicinal chemistry. Butterworth .Heinemann. PP: 65- 67.

Ene,A.C.; Milala ,M.A.and Nwankuo,E.A.(2006)The effect of different doses of Black carway (*Carum carri* L.) oil on different liver enzymes of Alloxan- Induced diabetic rats. J. Med. Sc.6: 994- 998.

Eric,F.; Unga, A.U.; Anneke, A.(2006) Functional heuroanatomg of thyroid hormone feed back in the human hypothalamus and Pituitary gland molecular and cellular endocrindogy. 251: 1-8.

Eteng,M.U.; Bassey, B.J.; Atangwho, I.J.; Egbung, G.E.; Eyong. E.U.; Ebong,P.E.and Abolaji,A.O.(2008)Biochemical indices of Macrovascular complication in diabetic rat model: compared effects of *Vernoia amygdalina*, *Catharantus roseus* and chlorpro pamide. Asia. J. Biochem. 3: 228- 234.

Farag,M.F.S.;Osman, N.N.and Darwish, M.M.(2005) The possible in fluencies of dietary oil supplementations in ameliorating metabolic disturbances and oxidative stress in alloxan injected rats. Biology , Food Irradition research DePt. Radiation Biology Dept.

Foster,D.W.(1998) Diabetes mellitus part -13: Endocrinology and metabolism. In: Fauci,A.S.; Braunwald, E.; Isselbacher, K.J.; Wilson, J.D.;Martin, J.B.;Kasper, D.L.; Hauser, S.L. and Longo,D.L.(eds.). Harrison's principles of internal medicine, 14th ed. McGraw-Hill book company. New York. USA. PP: 2060.

Friedwold, W.T. ;Levy, R.I. and Fredrickson, D.S. (1972) estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultra centrifugation. Clin. Chem. 18:499-502

Frier, BM.(2004) Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes. Res. Clin. Pract. 1: S47- 52.

Gammeltofs,S.and Van,O.E.(1987) Protein kinase activity of the insulin receptor. Biochem. J. 235:1-11.

Ganong ,W.F.(1997)Review of medical Physiology 18th ed (medical Pubulation). McGraw-Hill Professional California. Sanfransiscsco. PP: 20- 25, 60-70.

Ganong,W.F.(2003)Review of medical physiology 20th ed. (medical. Pubulation). McGraw-Hill Professional California, Sanfransisco . PP:387- 407.

Ganong,W.F.(2005)Review of medical physiology 22th ed. (medical. Pubulation). McGraw-Hill Professional California, Sanfransisco . PP:340- 342.

Garber,A.J.And Arlsson,F.O.(2001)Treatment of dyslipidemia in diabetes .J Endocrinol Metab Clin North Am . 30 (4) : 999 -1010 .

Gauthaman,K.;Gansean, A, P. and Parasad, R.N.(2003)Sexual effects of Puncture vine (*Tribulus terrestris*) extract protodioscin an evaluation using a rat model. J. Altern. complement Med. 9(2): 257- 65.

Gayathri,M.and Kannabiran,K.(2008) Ameliorative potential of aqueous extract of *Pterocarpas marsupium roxbark* on diabetes associated metabolic alternations. Biotechnol. Pharm. 2(2):327-333.

Geisman,T.A.(1962)Chemistry of flavonoid compounds Macmillan Co. New York.

Ghosh,S.P.;Chatterjee,T.K.and Ghosh,J.J.(1983)Synergistic role of prolactin and testosterone in the regular ion of acid Phosphatase activity and isoenzyme . Pattern in the accessory sex organs of adult male rats. J.Reprot. Fert. 67: 235- 238.

Ghubb,S.A.Davis,W.A.and Davis,T.M.(2005) Interaction among thyroid function,insulin sensitivity and serum lipid concentration :The fremantal diabetes study.Clin.Endocrinol.63:479-480.

Gibbsltd,S.(2007)Diabetes and obesity in Arab populations. Br.J. Diabetes Vasc Dis. 7(6): 283- 286.

Goel,R.K.; Mahajan ,M.P.and Kulkarni,S.K.(2004) Evaluation of anti-hyperglycemic activity of some novel monocyclic beta laclams . J.Pharmacent.Sci.7(1):80-83.

Goff,D.C.;Jrdagostion,R.B.;Haffner,S.M.and Otvos,J.D.(2005) Insulin resistance and adiposity influence lipoprotein size and subclass

concentration. Result from insulin resistance. Atherosclerosis study. Metabol. 54: 264- 270.

Goldberg,D.M.;Martin,J.V.and Knight,A.H.(1977) Elevation of serum alkaline phosphate activity and related enzymes in diabetes mellitus, Clin. Biochem. 10(1): 8-11.

Goroll,A.H.and Mulley,A.G.(2006) Primary care medicine: office evaluation and management of adult patient. 5th ed. edition. Lippin cott Williams and wikins . PP:719.

Guo, J.; Xie, P. and Qi, P. (Editors in chief) (1997). Pharmacopoeia of peoples Republic of China .English Edition 1997. Vol I and II . chemical industry press. China.

Hamdy,O.; Goodyer, L.J. and Horton, E.S.(2001) Diet and exercise in type 2 diabetes mellitus. Endocrinol. Metabol. Clin. North Amer. 30(4): 883- 907.

Hany,O.;Takashi,M.;konen,O.;Tomoo,I.;Staosh,S.;Susumu,K.;Atoshi,H.; Katsunori,S.;Yuichi,N.;kelichi and Yoshifusa,A.(2004) Lipoprotein Lipase(LPL) mass in Preheparin serum reflects insulin sensitivity .Atherosclerosis. 174: 385- 390.

Harborn, J.B. (1973) Physiochemical methods. 2nd ed. Champan & Hall . PP: 288.

Harda, S. S. ; D. Mundkinajeddu and A. K. Magal (1999) Indian herbal pharmacopoeia .Vols. I and II . Indian Drug Manufacturers Association and Regional Research Laboratory . New Delhi.

Hayden,M.R.and Tyagi,S.C. (2005) Isolated low high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) :Implications of global risk reduction. Case report and systematic scientific review . Cardiovasc Diabetol .4: 4

Hayirli, A.; Bertics, S.J. and Grummer, R.R.(2002) Effect slow release of insulin on production, Liver triglyceride and metabolic Profiles of Holsteins in early lactation .J. Dairy. Sci. 85: 2180-91.

Heird,W.C.and Lapillonne, A.(2005) The role of essential fatty acids in development. Annu. Rev. Nutr.25: 549-571.

Henderson,J.; Neithercut,W.D.; Spooner,R.J. and Frier,B.M.(1988) Glycemic control and raised alanine aminotransferase activity in treated diabetes mellitus. Clin. Biochem, 21(4): 245-7.

Hiemstra,H.S.; Schloot, N.C.;VanVeelen,P.A.;Willemen,S.J.M.; Franken,K.L.;VanRood,J.J.;DeVries,R.R.;Chaudhuri,A.;Behan,P.O .;Drijfhout,J.W. and Roep,B.O.(2001) Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell cross reactivety to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. National.Acad. Sci., 98: 3988-3991.

Hiroyoshi,K.;Hisao,K.;Yoshihiro,A.and Shy,K.(2008) Diabetes mellitus cerebral infraction and low HDL- cholesterol are risk factors of limb amputation in patient with peripheral arterial disease. Cric. J.71: 645-50.

Hori, M.; Satoh, M.; Furukawa, K.; Sakamoto, Y.; Hakamata, H.; Komohara, Y.; Takeya, M.; Sasaki, Y.; Miyazaki, A.and Horiuchi, S.(2004)Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-2 (ACAT-2) is responsible for elevated intestinal ACAT activity in diabetic rats. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24(9):1689-95

Houee,C.; Grades, M.,Pucheault, J. and Ferradini, C. (1981) Radical chemistry of alloxan- dialuric acid: role of the superoxide radical. Bull. Euro. Physiopathol. Respir. 17: 43.

Humason,C.L.(1972) Animal tissue techniques. 3rd. W.H. Freeman X company .PP: 641XIV.

Hung,X.L.;Zhang,Y.S.and Liang,Y.S.(1991) Studies on water soluble Polysaccharides isolated from *Tribulus terrestris*.Yao.Hsuch Hsuch Po. 26(8): 578-83.

Hyden,M.R.and Tyagi,S.C.(2005)Isolated low high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C): implications of global risk reduction. Case report and systematic scientific review. Cardiovasc. Diabetol. 4:4-1.

Idogun,E.S.;Unuigbe, E.I.; Ogunro, P. S.; Akinola, O. T. and Famodu, A.A.(2007)Assessment of Serum Lipids in Nigerians with type 2 diabetes mellitus complications. Pakistan J. med. Sci. 23(5): 708-712.

Indian Herbal Pharmacopoeia. (1998) A joint Publication of regional research laboratory, council of scientific and industrial research. Vol.1. Jammatawi. P:1-10.

Ishii,Y.and Tanizawa,H.(2006) Effect of saponin on lipid peroxidation secretion of thyroid hormones. Biol. Pharma. Bulletin. 29(8): 1759-1763.

Islam, S.; Yesmine, S.; Khan, S.A.; Alam, N.H. and Islam, S. (2008) A comparative Study of thyroid hormone Levels in diabetic and non diabetic Patients. Clin Diabetes. 39(5): 913- 916.

Iwasaki,T.;Takahashi,S.;Yamamoto,T.T.and Haltori,H.(2005) Deficiency of very low-density lipoprotein (VLDL) receptors in streptozotocin – induced diabetic rats: insulin dependency of VLDL receptor. Endocrinol. 8: 3286- 3294.

Iwase, T.; Nakanishi, S. ; Nishi, Y. ; Ishiwata, S.; Komiyama, N. and Nishiyoma, S.(1998) Relation between evaluation of IHD and changes in lipid profile. J. Cardiol. 32: 227-233.

Jaffer, H. J. ; Mahmood, M. J. ; Juwad, A. M. ; Naj, A.and Al-Naib, A. (1983) Phytochemical and biological screening of some Iraqi plants, Fitoterapia Lix 299.

Jagadeesan,G. and Kavitha,A.V.(2006)Recovery of Phosphatase and transaminase activity of mercury in toxicated *Mus musculus* L. Liver tissue by *Tribulus terrestris* L. (Zygohyllaceae) extract. Tropical Biomed. 23(1): 45-51.

Jansson, L.; and Sandler, S. (1986) Alloxan-induced diabetes in the mouse: Time course of pancreatic β-cell destruction as reflected in an increased islet vascular permeability Pathol. Anat. 410: 17-21.

Jasmine,R.and Daisy,P.(2007) Hypoglycemic and hypolipidemic activity of *Eugenia jambolanain* streptozotcin-diabetic rats. Asian J. Biochem. 2(4): 269- 273.

Jones, R. J.; Owens, D.; Brennan, C.;Collins, P.B. ; Johnson, A.B. and Tonkin,G.H.(1996) Increased esterification of cholesterol and transfer of cholesterol ester to apo. B- Containing Lipoprotein in type 2 diabetes: relationship to serum lipoprotein A- I and A-II Atherosclerosis. 119:151- 157.

Joshi,D.D.and Uniyal,R.C.(2008) Different chemo types of gokhra (*Tribulus terrestris*): A herb used for improving Physique and Physical Performance. IJGP.; 2(3): 158- 161.

Kahan, S. E.(2001)The importance of beta-cell failure in the Development progression of the 2 diabetes. J. Clin. Endocrin. Metab. 86: 4047-4058.

Kakar, S.; Kamath,P.S. and Burgart, L.J.(2007) Sinusoidal dilation and Congestion in liver biopsy: Is it always due to venous outflow

impairment? Archived of Pathology and Laboratory medicine. 128: 901- 904.

Kaleem, M.; Medha, P.; Ahmed , QU.; Asif, M. and Bano, B.(2008). Beneficial effects of *Annona Squamosa* extract in Streptozotocin-induced diabetic rats. Singapore Med. J. 49(10): 800-804.

Kanauchi, M.; Kawano, T.; Uyama, H.; Shiiki, H. and Dohi. K.(1998) Discordance between Retinopathy and Nephropathy in Type 2 Diabetes. Nephron. 80(2):171-174.

Karges, B.; Muche, R.; Mortz, M.; Rieger, I., Debatin, K. M.; Heinze, E.; Wabitsch, M. and Karges.(2007) Low discomfort and Pain associated with intensified insulin therapy in children and adolescents. Diabetes. Res. Clin. Pract, 8:96- 101.

Karkar, S.; kamath,P.S. and Burgart ,L.J.(2007)Sinusoidal dilation and congestion in liver biopsy :Is it always due to venous outflow impairment? Archives of pathology and laboratory medicine .128:901-904

Kasuga,M.; Ogawa , W.; and Ohara, T.(2003) Tissue glycogen content and glucose intolerance. J.Clin. invest. 111(9): 1282- 1284.

Katzung ,B.G. (2006) Basic and clinical Pharmacology .McGraw- Hill Professional 10th ed. Sanfranciesco. California. PP: 684, 685.

Khadke, V.V. and Mohotkar, A.L. (2001). Efficacy of Prazosin, enalapril and amlodipine in alloxan induced diabetic rabbits. Ind MED. 98(3):91-3

Khalid, N.M. and Mahmood,A.B.(2006) Diagnostic efficiency of Creatin Kinase (CK), CK-MB, Traponin T and Troponin I in Patient with suspected acute myocardial in fraction. J.Health sci.52: 180- 185.

Kianbankht, S.and jahaniani, F.(2003). Evaluation of antibacterial activity of *Tribulus terrestris* L. growing in Iran. Iranian. J.Pharmacol. Ther 2: 22- 24.

Kim, J. M.; Chung, J. Y.; lee, S.Y.; choi, E.W.; kim, M. K.; Hwang, C.Y. and Young, H.Y.(2006) Hypoglycemic effect of vanadium on alloxan monohydrate induced diabetic dogs. J.Vet. Sci.; 7:391-395.

Kinp, M.and Akerblom,H.K.(1999) Environmental factors in the Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. EXP. Clin. Endocrinol. Diabetes. 3: S93- 100.

Knip, M. (2002) Can we predict type 1 diabetes in the general pupation ? Diabetes Care. 25: 623-625.

Kontush, A.; Guerin, M. and Chapman, M.J.(2008) Spot light on HDL-raising therapies: in sights from the torcetrapid trials. Nature clin. Practice Cardiovascu. Med. 5:329- 336.

Kostner, G.M. and Karadi,L. (1988). Lipoprotein alternation in diabetes mellitus. Diabelogia. 31: 717-722.

Kostova, I.; Dincher, D,; Rentsch, G.H.; Dimitrov, V. and Ivanova , A.(2002). Two new sulfated furostanol saponins from *Tribulus terrestris*. Z. Natur forsch, 57:33-8.

Kovar, J.; Fejefarova, V. Pelikanova, T. and Poledne, R. (2004). Hyperglycemia down regulates total lipoprotein lipase activity in humans. Physiol. Res.; 53: 61-68.

Kreider, R.B. (1998).Creatin supplementation analysis of ergogenic value, medical Safety and concerns Exercise Physiology. 1: 97-100.

Kulmala, P. (2000). Beta-cell autoimmunity and assessment of the risk of progression to type I diabetes. Ph.D. Thesis, Univ.

Kusunoki, M.; Tsutsum, K.; Nakayama, M. Kurokawa, T.; Nakamura, T.; Ogawa, H.; Fukuzawa, Y.; Morishita, M.; Koide, T. and Miyata, T. (2007) Relationship between Serum concern of Saturated fatty acids and unsaturated fatty acids and the homeostasis model insulin resistance index in Japanese Patients with type 2 diabetes mellitus. J. Med. Investig. 54: 243- 247.

Lamarche , B.; Uffelman , K. D.; Carpentier, A.; Cohn,J.S.; Steiner, G.; Barrett,P. H. and Lewis,C.F.(1999) Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL -apo A-I in healthy men. J.Clin.Invest.103: 1191-1199.

Larsen, M.;Wilken ,M.;Gotfredsoen ,C.;Carr, R.;Svendsen, O. and Rolin ,B.(2002) Mild Streptozotocin diabetes in the Gottingen mini pig. A novel model of moderate insulin deficiency and diabetes. AM. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 282(6):E 1342-1351.

Lazarove,G.;Daner,S.; Manolov, D.and Dobrev,S.(1990) Creatine kinase in patients with diabetes mellitus. Vutr. Boles. 29: 77-83.

Lee,G.M. and Stetten,D.(1952) Studies in alloxan metabolism . The distribution and excretion of injected alloxan. J. Biol. Chem. 205.

Lehniger, A. L.(2000) Principle of biochemistry.3rd ed. CBS publisher and distributor USA.pp: 861,864.

Lenzen,S.(1988) The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes. Diabetologia.51 (2): 216-226.

Lenzen,S.;Tiedge,M. and Panten,U. (1988) Glucokinase in Pancreatic B-cells and its inhibition by alloxan. Acta Endocrinologica. 115 (1) :21- 29.

Li,J.X.;Shi,Q.;Xiong,Q.B.;Prasain,J.K.;Tezuka,Y.;Hareyama,T.;Wang,Z. T.;Tanaka , K.; Namba, T.and Kadote,S.(1998) Tribulusamide A and B ,new hepatoprotective lignanamides from the fruits *Tribulus terrestris* : indications of cytoprotective activity in murine hepatocyte culture. Planta. Med.64 (7): 628-31.

Li,M.; Qu ,W.;Wang, Y.;Wan, H. and Tian,G.(2002) Hypoglycemic effect of saponin from *Tribulus terrestris*.Zhong Yao Cai.25(6):420-2

Louis,R.D.(2002) Insulin discovery and controversy American association for clinical chemistry .48(12): 2070-2088

Lukens, F.D.W.(1948) Alloxan diabetes. Physiol. Rev. 28: 304-330.

Luna, B. and Finglos, M.(2001) Oral agent in the management of type 2 diabetes mellitus .American J. of family physicians. 63 (9): 1-8.

Lynn, P. and Smith, P. E.(2008) Lippincott's photo atlas of medication administration Lippin cott Wlliams and Wilkins. 3rd ed.PP:17,18.

MacSween, R.N. and Whaley, K. (1992) Muir's text book of pathology .13th ed.ELBS with Edward Arnold**.**

Majumdar, A.S.;Saraf ,M.N.;Andraves,N.R.and Kamble,R.Y.(2008) Preliminary studies on the antioxidant activity of *Tribulus terrestris*. and *Eclipta alba* .Phcog . Mag.4 (13): 102-107.

Makoto, M.(2005) Nuclear receptors astragals for drug development : regulation of cholesterol and bile acid metabolism by nuclear receptors . J. Pharmacol.Sci .97: 177-18.

Manocha,A.;Bhalgava ,S.;Kanka,M.;Das,S.and Srivastava,L.M.(2008) Hypertrglycerima in a3-months infant-possibly LPL. Detections: Adv.Med.Dent.Sci.2(2): 50-52.

Mansour,A.A;Wanoose, H.I.; Hani, I. and Abed-Alzhrea (2008) Diabetes Screening in Basrah Iraq: apopulation –based cross- sectional study . Diabetes. Res.Clin.Pract.79(1): 147-50 .

Martin, D.W.; Mayes, P. A.; Rodwell, V. W. and Cranner, D. K. (1995). Biochemistry 20th ed. Lange Medical publications los Altos. California.

Mayer,B.and Davidson , M.D.(1981) Diabetes mellitus :Diagnosis and treatment .A Wiley Medical publication John Wiley and Sons .New York .pp:193-194.

Mazzone,T.;Krishna,M.and Lange,Y.(1995) Progesterone blocks intracellular translocation of free cholesterol derived from cholesteryl ester in macrophages. J.Lipid. Res. 36(3): 544-551 .

Mckiley,M.and O'louchlin,V.D.(2006) Human anatomy .McGraw Hill,Boston,New York.pp:625,816.

Mehta,A.(1998) Glucose metabolism in Criteal illn. INT. J. DLAB. DEV. Countries. 18: 119- 123.

Menik, H.L.; Sammanth, J.S.; Priyantha,W.T; Wijewich karma,G.S.; Shalika, P. and kotapola,I.(2005) Genetic association between insulin resistance and total cholesterol in type 2 diabetes mellitus. J. Health Allied. Sci. 1:4-10.

Mir, S.H.; Abdul-Baqui, Bhagat, R.C.; Darzi,M.M.and Abdul-Wahid S.(2008) Biochemical and Histomorphological Study of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rabbits .Pakistan J. Nut. 7 (2): 359-364.

Mossa, J.S.; Al-yahya,M.A. and Al-meshal ,I.(1987) Medicinal Plants of Saudi Arabia .Vol(1).King Saud.Univ.Libr. Saudi Arabia .PP:78.

Muller, I.S.; Graw ,W. J.; Vangerwe, W. H.; Bartel, M.L.; Vandehoogen ,H.J. and Rutten, G.E.(2002) Foot ulceration and lower limb amputation in type 2 diabetes Patients induct Primary health care Diabetes care,25(3):570-574.

Murray, R.; Granner, D.; mayes, P.and Rodwell,V. (2000) Harper's Biochemistry. 25th ed. Appleton and longe Stamford, New York. PP: 863.

Mycek, J.M., R.A. Harvey and P.C. Champe, 2000. Insulin and Oral hypoglycemic drugs. In: Lippincott’s Illustrated Reviews:

Pharmacology 2nd (Edn.). Lippincott Williams and Wilkins. United State of Am., pp: 255-262.

Nadolnik, L. I.; Niatsetskay, Z. V. and Lupachyk,S.V.(2007) Effect of oxidative stress on rat thyrocyte iodide metabolism .published 26:366-373.

Niu,Y.and Evans,R.D.(2008) Metabolism of very low density lipoprotein and chylomicrons by streptozotocin induced diabetic rat heart : Effects of diabetes and lipoprotein preference .Am.J. Physiol.Endcrinol. Metab.295:E1106-E1116.

Ody,P.(2000) The complete guide medicin herbal. London. Darling Kiindersley.PP:223.

Okamoto,H.(1990) Molcularbiology of the islet of Langerhans .Chambrige university press.PP: 209.

Opara,E.C.(2006) Nutrition and diabetes: pathophysiology and management .CRC.Taylo and Francis.PP:221.

Ozanne,S.E.;Guest,P.C.;Hutton, J.C. and Hales, C.N.(1995) Intracellular localization and molecular heterogeneity of sulphonylurea receptor in insulin secreting cells .Diabetologia.38:277-282.

Pally, J.(1997) Biochemistry Amsterdam. Elsivier Science publisher. Pp: 255.

Pardini,V.C. ; Velho, G. ;Reis, R. ; Purisch, S. ; Blan, H. ; Vieira, A. and Moises ,R.C.S. (1999) Specific insulin and proinsulin secretion glucokinase deficient individuals .Braz.J. Med .Biol. Res.32(4):427-430.

Pari,L.and Saravanan,R.(2005) Succinic acid monoethyl ester and metaformin regulate carbohydrate metabolic enzymes and improve glycemic control in streptozotocin-nicotin amide induced type 2 diabetes rats. Iran. J. Pharmacol. Therap. 4(2):132-137.

Parkash, J.;Chaudhry,M.A.; Amer, A.S.; Christakos, S. and Rhoten, W.B .(2002) Intracellular calcium ion response to glucose in beta cells of calbindin –D 28 Knu . Endocrine. 18:221-9.

Pepato, M.T.;Baviera, A.M.; Vendramini, R.C. and Brunetti, I.L. (2004) Evaluation of toxicity after one month's treatment with Bauhinia for ficata decoction in Streptozotocin-induced diabetic rats. BMC. Complementary and Alternative Medicine .10:4-7.

Petit, R.R.; Sauvaire, Y.D.; Hillaire-Buys,D.M.; Leconte, O.M.; Baissac, Y.G.;Ponsin,G.R. and Ribes, G.R.(1995) Steroid saponin from fenugreek seeds: Extraction purification, pharmacological investigation of feeding behavior and plasma cholesterol steroids. Pharmacol .60:674-680.

Phillips, O.A.; Mathew, K .T. and Oriowo, M.A.(2006) Antihypertensive and vasodilator effects of methanolic and aqueous extracts of *Tribulus terrestris* in rats .J . Ethano- pharmacol.104:351-355.

Pinhas-Hamiel,O. and Zeithter, P.(2007) Acute and chronic complication of type 2 diabetes mellitus in children and adolescent. Lancet. 369:123-5.

Pitkäniemi,J.;Onkamo,P.;Tuomilehto,J.and Arjas, E.(2004) Increasing incidence of type 1 diabetes-role for genes? BMC.Genet. 5: 5-10.

Poncin,S.;Gerand,A.;C. and Colin, I.M.(2007) Oxidative stress in the thyroid gland :from harmless to hazard depending on the iodine content. Endocrinol. 149(1):424-33

Poprozccki, S.;Zebrowska,A.;Cholewa,J.and Waskiewicz, A.Z.Z.(2005) Ergogenic effects of *Tribulus terrestris* .supplementation in men .J. Hum.Kin.31:41-50.

Prakasam, A.;Sethupathy, S. and Pugalendi.(2004) Influence of *Casearia esculenta* root extract on protein metabolism and marker enzyme in streptozotocin-induced diabetic rats .Pol.J.Pharmacol. 56:587-593.

Pucci,E.;Chiovato,L.and Pinchera,A.(2000) Thyroid and lipid metabolism .Interna. J. obesity . 24:S109-S119.

Pugh,J.A.;Wagner,M.I.;Sawer, J.;Ramirec, G.;Tuley, M. and Friedbergs, J.(1993) Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? Diabetes Care.16 (12):1625-1630.

Qiu,C.; Ruder, C.;Austin, M.A. and Williams, M.A.(2008) Association of gestational diabetes mellitus and low density lipoprotein (LDL) particle size. Physiol. Rec.56:571-578.

Rajagopal, K. and Sasikala,K.(2008)Antihyperglycemic and antihyper-lipidemic effects of *Nymphaea stellata* in alloxan induced diabetic rats .Singapore .Med.J .49:137-141.

Ramaiah,S.K.; Rachel ,M.and Apte,U.M.(2004) Hepatocyte Proliferation is the Possible Mechanism for the Transient Decrease in Liver

Injury During Steatosis Stage of Alcoholic Liver Disease. Toxicologic Pathol.. 32(5): 567-576.

Rana,S.V.S.;Singh,R.and Verma,S.(1996) Protective effects of few antioxidants on liver function in rats treated with cadmium and mercury .Ind. J. Experimen. Biol.34:177-179.

Rao,G.M. ; Morghom,L.O. ; Kabur,M.N. ; Mohmud,B.M. and Ashibani, K. (1989) Serum glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) and glutamic pyruvic transaminase (GPT) levels in diabetes mellitus. Indian J. Med. Sci. 43(5):118-21.

Ravichand, D.M.; Sheshaymma, V.; Kumshwari,V.L.and Chakardhar, T. (2005) Thyroid hormones and antithyroid drugs.Cal.Med.J. 3:348-53.

Ravnskov,U. (2002) Is atherosclerosis caused by high cholesterol.. J. M. 95:397-403.

Rewers, A. ; Klingensmith, G. ; Davis,C. ; Petit, D.B. ; Pihoker, C. ; Rodriguz , B. ; Schwatzt, I.C. ; Imperatore, G. ; Williams,D. ; Dolan, L.M. and Dabe, D. (2008) Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth .J. Med . Biol. Res. 121(5):e125 -1256.

Rivellese,A.A.;Patti,L.;Romano,G.; Innelli,F.; Dimarino, L.; Annuzzi, G.; Iavicoli, M.;Coronel,G.A.and Riccardi,G.(2002) Effect of insulin and sulfonylurea therapy at the same level of blood glucose control on low density lipoprotein subfraction in type 2 diabetic patients. J.Clin. Endocrinol. Metab. 85(11):41-88.

Roche, E.; Santana, A.; Vicente-Salar ,N.and Reig, JA.(2005) From stem cells to insulin-producing cells: towards a bioartificial endocrine pancreas. Panminerva Med. 47:39-51.

Rogerson,S.; Riches, C.J.; Jennings,C.; Weatherby, R.P.; Meir, R.A. and Marshall,S.M.(2007) The effect of five weeks of *Tribulus terrestris* supplementation on muscle strength and body composition during preseason training in elite rugby league players. J. Strength. Cond. Res. 21(2):348-53.

Rudel,L.L.and Shelness,G.S.(2000)Cholesterol esters and atherosclerosis .Nat. Med. 6(12):1313-1314.

Rukkwamsuk,T.; Wensing,T.and Geenlen,M.(1999) Effect of fatty acid liver on hepatic gluconegenesis in peripartrient dairy cows. J.Dairy.Sci. 82(3) :500-505.

Saikat,D.; Sekahar, B.; Ranabir, S. and Subhash,M. (2008) Antidiabetic effect of matured fruits of *Diospyros peregrine* in alloxan induced diabetic rats. International journal of green pharmacy .2(2):95-99.

Salamon,I.; Haban, M.;Barance,T.; Habanova,M.and Knoll,M.(2006) The occurrence of puncture vine (*Tribbulus terrestris*) and it is metabolic characteristics in Slovakia. Biologia.61:25-30.

Samann,A.; Muhlhauser, I. and Muller, U.A.(2007) Flexible intensive insulin therapy in adult with type 1 diabetes and high risk for severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis .Diabetes Care. 30(3) :e5-e6.

Sangeeta,D.; Sidhu, H.and Thind,S. (1994) Effect of *Tribulus terrestris* on oxalate metabolism in rats. J. Ethanopharmacol. 44: 61-66.

Satheesh,M.A. and Pari, L.(2008) Effect of pterostilbene on lipids and lipid profiles in streptozotocin–nicotinamide induced type 2 diabetes mellitus. J. Appl. Biomed. 6: 31–37.

Saunders, J.; Hall, S.H.E. and Sonksen,P.H. (1988) Thyroid hormones in insulin requiring diabetes before and after treatment. Diabetologia. 15(1): 29-32.

Sauvaire,Y.;Baissa,C.Y.;Leonate, O.;Petit,P.and Ribes, G.(1996) Steroid saponins and their biological properties .Waller and Yamasaki ,Plenum press, New York. pp: 37-46.

Schlienger,J.L.;Anceau,A.;Chabrier,G.;North,M.L.and Stephan, F.(2004) Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones .Diabetologia. 22(6): 486-488.

Schroder -Vander, J.P.and Vander,D.(1992) Effect of streptozotocin-induced diabetes and food restriction on quantities and source of T4 and T3 in rat tissue .Amer.Diab. Asso. 41(2): 147-152.

Schwartz,M.S.and Chadha,A.(2008) Type 2 diabetes mellitus in childhood :obesity and insulin resistance. J. AM. Osteopath. Assoc. 108(9): 518-524.

Seeling,W.; Altemeyer, K.H.; Butters, M.;Fehm ,H.L.;Loos, U.; Mayer, R.;Nabjinsky,M.and Schmitz,J.E.(1984) Blood glucose, ACTH ,cortisol,T3,T4 and rT3 after cholecystectomy. Comparative studies of continuous epidural anesthesia and neurleptanalgesia. Reg. Anaesth. 7(1): 1-10.

Sekar,N.;William,S.;Balasubramaniyam,N.;Kamarajan,P.and Govindasamy,S.(1990) Optimization of sodium orthovnadate to treat streptozotocin –induced diabetic rats. J. Bio. Sci. 15(2): 67-75.

Serruys, P.W.; Defeyter, P.;Macaya, C.;Kokott, A.;Puel, J and Vroli,X (2002) Fluvatation for preventation of cardiac events following successful first precutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial .JAMA.287:3215-3222.

Shihata,I.M.(1951) A pharmacological study of *Anagallis arvensis*. M.D. Vet the thesis Cairo Uni.

Shirman, K.A. (2003). Lipid profile investigation in patients with chronic renal failure and diabetic patients undergoing renal dialysis. Diploma Thesis. College of Medical and health Technology. Commission of Technical Institutes.

Simmon,D.(2008) Diabetes during and after pregnancy :screen more, monitor better .Can. Med. Assoc. J. 179: 215-216.

Singh,P.A.; Bobby, Z.; Selvaraj, N. and Vinayagamoorthi, R.(2006) An evaluation of thyroid hormone status and oxidative stress in undialyzed chronic renal failure patients. Indian. J. Physiol. Pharmacol. 50(3):279-284.

Spiller, R.C. (1996) Cholesterol, fiber and bile acid. Lancet. 347 -515.

Spira, A.; Gowrishankar, M. and Halperin, M.L. (1997) Factor contributing degree of polyuria in patient with poorly controlled diabetes mellitus .A Kidney Dis. 30(6): 829-35.

Spruce, M.C.; Potter, J. and Coppini , D.V.(2003) The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy. Diabet.Med. 20(2):88-98.

Stades,A.M.; Heikens, J.T.; Erkelens, D.W.; Holleman,F. and Hokstra, J.B.(2004) Metaformin and lactic acidosis : cause or coincidence?. Review case report internal medicine.255 (2): 179-187.

Stahl, R. (1969).Thin layer chromatography A laboratory Handbook, 2nd ed. Translated by Asworth, M. R. Springer, Veritag, Berlin , Heidellberg. N. Y.

Stamler, J.; Vaccaro, O.; Neaton, J. and Wentworth, D.(1993) Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men

screened in the multiple risk factor intervention trail. Diabetes Care. 16:434-44.

Steiner,D.F.(2004)The proinsulin C-peptide a multi role model. Experimen.Diab.5:7-14.

Storey,S.M.;Callegos,A.M.;Atshares,B.P.;Mgintos,A.;AL-Martein,G.G.; Parri, R.D.L.; Landrock, K.K.; Kier, A.B.; Ball, J.M. and Schorder, F. (2007) Selective cholesterol dynamics between lipoproteins cavalla /lipid rafts. Biochem.46(48);13891-13906.

Stratton, I.M.;Adler,A.I.and Neil,A.W. (2000) Association macro vascular complication of type 2 diabetes .Bri. Med. J.321:405-12.

Stryer,L.(2000) Biochemistry. 4th ed., New York, U.S.A. pp: 612.

Suryawanshi,N.P.;Bhutey,A.K.;Nagdeote,A.N.;Jadhav,A.A.and Manoor, K.(2006) Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus .Ind. J. Clin.Biochem. 21(1): 126-130.

Suzuki,Y.; Nanno,M.; Gemma, R.; Tanaka, I.; Taminato, T.and Yoshimi ,T.(1994)The mechanism of thyroid hormone abnormalities in patients with diabetes mellitus. Nippon Naibunpi Gakkai Zqsshi..70(4): 465-70.

Takeuchi,T.; Kitagyama,M.;Kushida, M.;Fuj ,A.and Hata,F. (2003) Essential role of ATP synthesis by creatine kinase in contraction of toxin permeablized preparation of tonic type Smooth muscle .J. Pharmacolo. Sci.92:374-380.

Tam,V.H.;Lam,E.P.;Chu,B.C.;Tse,K.K.and Fungul, M. (2008) Incidence and progression of diabetic retinopathy in Hong Kong Chinese with type 2 diabetes mellitus. Journal Diabetes Complication (Epup ahead of print).

Tan,k.C.B.;Shin,S.W.M.and Chu,B.Y.M.(2000)Effects of gender ,hepatic lipase gene polymorph and type 2 diabetes mellitus on hepatic lipase activity in Chinese .Athersclerosis.157(1): 133

Tan,K.T.and Cheah,J.S. (1990) Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. Ann. Acad. Med. Singapore.19 (4): 506-11.

Tanasescu,M.;Cho,E.;Manson,J.E.and Huf,B.(2004) Dietary fat and cholesterol and the risk of cardio vascular disease among women with type 2 diabetes. Am.J. Clin.Nut.79(6):999-1000

Tawfiq, L.J.(2007) The effect of *Tribulus terrestris* extract on reproduction in mature male mice .M.Sc.Thesis ,College of Science, Al-Nahrain University.

Tchounwou, D.B.; Patolla, A.K. and Centon, A. (2004) Serum aminotrancsferasesas biomarkers of arsenic-induced hepatotoxic in Sprague-dawley rats.Metal.Lions.in Bio and Medicine.8:284-288.

Thomas, L.(2000) Alanin - aminotransferase (ALT), aspartat - amino transferase (AST). Thomas,L.Eds.Laborund diagnose.Th-BooksVerlagsgesellschaft mbH, pp:56,67.

Timmis,A.D. (1999) Diabetes relationship to ischemic heart disease. British Medical Bulletin .59:159-172.

Tomihira,M.;Kawasak,E.;Nakjajama,H.;Imamura,Y.Sato,Y.Sata,M.;Kage ,M.;Sugie,H.and Nuhoi, K. (2004) Intermittent and recurrent hepatomegaly due to glycogen storage in patient with type1 diabetes :Genetic analysis of the liver glycogen phosphoraylase gene. Diabetes research and Clinical Practice.65(2): 175-182.

Tomkin,G.H. (2008) Cholesterol metabolism and non cholesterol distribution in lipoproteins of type 1 diabetes .Future lipidology.3(1): 17-21.

Topia,M.O.;Giorano, M.A.and Guper,H.G. (1994) An outbreak of hepatogenous photosensitization in sheep grazing *Tribulus terrestris* in Argentina. Vet. Hum. Toxicol. 34(4): 311-3.

Townsend,C.C.and Guest,E.(1980) Flora of Iraq vol 4.part one. Baghdad. Botany directorate, ministry of agriculture and agrarian reform Iraq. Pp: 288,293.

Turk, Z. ; Sesto, M. ; Skodlar, J. ; Ferencak, G. ; Turk, N. and Sturljenic – Rukavina, A. (2002) Soluble LDL immune complexes in type 2 diabetes and vascular disease. Horm. Metab. Res. 34 : 196 – 201 .

Uchida,K;Takae,H.;Jumeral,Y.;Takeda,K.; Takeuchi, N.and Shikawa, Y.(1984)Changes in biliary and fecal bile acids in mice after treatments with diosgenin and β-sitosterol. J. Lipid Res. 25 :236.

Udiong,C.E.;Judoh,A.E.and Etukudoh,M.E.(2007) Evaluation of thyroid function in diabetes mellitus in calabar,Nigeria. Ind. J. Clin. Biochem. 22(2):74-78.

Upadhya,S.;Shanbhgg,K.K.;Suneetha,G.;Balachandra,N.M.and Upadhya ,S.(2004) A study of hypoglycemic and antioxidant activity of *Aegle marmelos* in alloxan induced diabetic rats. Indian J. Physiol. Pharmacol.48(4): 476-480.

Vander, A.; Sherman, J. and Luciano, D. (1998) Human physiology, The mechanism of body function 7th ed .McGraw-Hill companies .Inc pp: 551,555.

Verzehi ,G.; Navino, C.; Bolzani, R.; Galli, G. and Panzella, G. (1998) Acetate-free biofiltration versus hemodialysis in the treatment of patients with diabetic nephropathy: cross-over multicentric study. Nephrol. Dial. Transplant. 13(4):955-61.

Vinik, A.I. (2006) Benefits of Early Initiation of Insulin Therapy to long Term Goals in Type-2-Diabetes Mellitus. Insulin: A Clinical J. of Primary Care. 1(1): 1-10.

Vinuthan,M.K.;Kumar,V.G.;Narayanaswan,M.and Veena, T.(2007)Lipid lower effect of aqueous Leaves extracts of *Murraya koenig*(curry leaf) on alloxan – induced male diabetic rats. Phacog .Mag. 3:112_115.

Vondra,K. J.,Vrrabicova,A. and Dvorakova,K. (2005) Thyroid gland disease in adult patients with diabetes mellitus .Minerva Endocrinol.30:217-236.

Votey, S.;Peters, A.,Lober, W.;Pharmed, T.;Bessen, H.;Halamka, J. and Brenner, B**.**(2000). Diabetes mellitus, type 2-A Review. Medicine. Section. 1-10.

Wang, B.; Ma, L. and Liu,T. (1990) 406 cases of Angina pectoris in coronary heart disease treated with saponin of *Tribulus terrestris* . Chung. His. Ichih.Ho.Tsachih.10 (2):85-7.

Wasan, K.M.; Ramaswmy, M.; Kwang, M. and Boulang, K.D.(2002) Role of Plasma Lipoproteins in modifying the toxic effects of water in soluble drugs studies with Cyclosporine. A.AA ps. Pharm. Sci.4: 22- 24.

Wassan,K. and Cassidy,S.M.(1998) Role of plasma lipoproteins in modifying the biological activity of hydrophobic drugs .J. Pharm. Sci.87:411-424.

Watanabe, R.M.; Block, M.H.;Xiang,A.H.;Allye, H.; Lawrence, J.M.and Buchanan, T.A. (2007)Genetic of gestational diabetes mellitus and type 2diabetes .Diabetic Care. 30(2): 134-40.

Watson, R. (2002) Anatomy and physiology for nurses 11th ed .Bailiere Tindall.London.pp:303,305.

West ,R. and Chatila ,A.B. (1996) Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine (Baltimore). 75(6):327-33.

White,J. (1998) The pharmacological reduction of blood glucose in patient with type 2 diabetes mellitus .Clin. Dia.16:58-67.

William, L. and Wilkins (2005) Pathphysiology in 1 reference for nurse. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia.London.pp:303,305.

Williams,D.A.;Lemke,T.C. and Foye,W.O. (2007) Principles of medical chemistry .6th ed .pp:644.

Witek, B.;Krol, T.; Kotataj, A.; Ochwanowska ,E.; Stanistawska, I. and Slewa, A.(2001) The insulin , glucose and cholesterol level and activity of lysosomal enzymes in the course of model alloxan diabetes . Neuroendocrinol.22 (4):238-242.

Yahya ,T.M.(1998) Diabetic nephropathy an emergining challenge in Arabian Gulf countries department of internal medicine .Faculty of medicine and Health science.6(1):1021-5.

Yegin, A.;Ozben, T.and Yegin, H. (1995) Glycation of lipoproteins and accelerated atherosclerosis in non insulin dependent diabetes mellitus .Int. J. Clin.Lab.Res.25(3): 137-161.

Yki-Jarvinen, H. (2004) Thiazolidindiones .The New England J. Med.351:1106-1118.

Younger,L.R.;King,J.and Steiner,D.F.(1996) Hepatic proliferative response to insulin in sever alloxan diabetes .Cancer Research.62 (1):1408-1414.

Youngren, J.F.; Goldfine, I.D. and Partly, R.E. (1999) Insulin receptor autophosphorylation in cultured myoblasts correlates to glucose disposal in pirna .Indian .Am .J. Physiol.276(5): E 990-4.

Zhang,S.J.;Qu,W.J.and Zhong, S.Y. (2006) Inhibitory effects of saponins from *Tribulus terrestris* on alpha- glucosidase in small intestine of rats .Zhongguo Zhong Yao. Za.Zhi.31 (11): 910-3.

جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة بغداد / كلية العلوم

[illegible]

رسالة مقدمة الى
مجلس كلية العلوم– جامعة بغداد
وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير علوم في
علوم الحياة

من قبل الطالبة

[illegible]
بكالوريوس-علوم حياة-جامعة بغداد2006

بإشراف
[illegible]

1430هـ .　　　　**2009 م**

إقرار المشرف

أقر أن إعداد هذه الرسالة قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة في كلية العلوم/ جامعة بغداد؛ وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة/ علم الحيوان.

التوقيع :

المشرفة : د.فريال عبد المناف المهداوي

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

التاريخ: / /٢٠٠٩

بناءا على التوصيات المتوافرة نرشح هذه الرسالة للمناقشة

التوقيع:

الأسم:هيفاء هادي حساني

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

رئيس قسم علوم الحياة وكالة

التاريخ: / /٢٠٠٩